

Aus der Psychiatrischen Klinik
Universitätskliniken, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Riemenschneider

**Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei
depressiven Störungen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2015

vorgelegt von: Jennifer Kennel

geb. am: 26.08.1981 in Kaiserslautern

1	Zusammenfassung	1
1.1	Deutschsprachige Zusammenfassung	1
1.2	Summary	1
2	Einleitung	3
2.1	Geschichtliches	3
2.2	Klinische Grundlagen der Depression	3
2.2.1	Definition der Depression	3
2.2.2	Epidemiologie	4
2.2.3	Klinik und diagnostische Kriterien	4
2.2.4	Ätiologie und Pathophysiologie	8
2.2.5	Therapie.....	12
2.3	Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses	14
2.3.1	Allgemeines zum Gedächtnis	14
2.3.2	Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses	15
2.3.3	Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses	16
2.3.4	Arbeitsgedächtnisfunktion bei der Depression	21
2.4	Ziel der Studie	21
3	Material und Methodik.....	22
3.1	Stichprobe	22
3.1.1	Einschlusskriterien	22
3.1.2	Ausschlusskriterien	22
3.2	Versuchsdurchführung	23
3.3	Psychopathologische Skalen	26
3.4	Statistische Analyse	28
4	Ergebnisse	29
4.1	Testergebnisse im Gruppenvergleich	29
4.2	Verteilung von Defiziten bei individuellen Patienten und Kontrollen.....	30
4.3	Korrelation zwischen Testergebnissen und Psychopathologie	34
4.4	Korrelation zwischen Testergebnissen und soziodemographischen Variablen	34
5	Diskussion	35
5.1	Diskussion der Testergebnisse	35
5.2	Diskussion der fehlenden Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie	41
5.3	Ausblick	42

6	Literaturverzeichnis.....	44
7	Publikationen und Dank	49
8	Lebenslauf	50
Anhang (Abkürzungsverzeichnis, verwendete Formulare).....		I-XIII

1 Zusammenfassung

1.1 Deutschsprachige Zusammenfassung

Frühere funktionelle MRI-Studien haben unterschiedliche neuronale Netzwerke spezifischer Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden untersucht. Das Ziel dieser Studie lag darin, die Arbeitsgedächtnisleistungen von gesunden Individuen und Patienten mit depressiver Störung zu vergleichen und spezifische Dysfunktionen dieser neuronalen Netzwerke bei Patienten zu identifizieren. 19 depressive Patienten und 19 gesunde Kontrollpersonen, die sich bezüglich Geschlecht, Alter und Bildungsstand entsprachen, unterzogen sich neuropsychologischen Testungen, bei denen dieselben experimentellen Paradigmen verwendet wurden wie bei den oben genannten Studien. Die durchschnittlichen Ergebnisse der Patienten lagen bei allen Aufgaben unter denen der Gesunden, sie unterschieden sich jedoch nur in der verbalen Rehearsal-Aufgabe signifikant von den gesunden Probanden. Sechs Patienten lagen mit ihrem Ergebnis mehr als 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der prozentual angegebenen korrekten Antworten der Kontrollgruppe, acht Patienten lagen mehr als 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Kontrollgruppe. Es gab keine Korrelation zwischen dem mittels standardisierten Skalen erhobenen psychopathologischen Status und den experimentellen Testergebnissen. Insgesamt zeigten depressive Patienten signifikante und spezifische Defizite in der verbalen Rehearsal-Aufgabe. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die funktionelle Integrität des vorwiegend links-hemisphärisch lokalisierten Netzwerkes des verbalen Rehearsal-Mechanismus bei Patienten, die an einer Major Depression leiden, gestört ist.

1.2 Summary

Functional integrity of neuronal networks with working memory functions in depressive disorders

Previous fMRI studies have investigated specific working memory subcomponents subserved by different neuronal networks in healthy individuals. The aim of the present study was to compare the test results of healthy individuals with the results of patients with major depression and to identify specific dysfunctions of these neuronal networks in depressive patients. 19 depressive patients and 19 healthy control subjects, matched with respect to gender, age, and educational status, underwent experimental neuropsychological testing using

the same experimental paradigms as in the abovementioned studies. Generally, patients performed worse than healthy controls in every task, but they significantly differed from healthy controls only in the verbal rehearsal task. Six patients performed worse than 2 standard deviations from the mean value of the percentage of correct answers in the control group, eight patients performed worse than 1.5 standard deviations from the mean value in the control group. There was no correlation between psychopathological rating scores and experimental test results. In summary, depressive patients displayed significant and specific deficits in the verbal rehearsal task. These findings suggest that the functional integrity of the left-hemispheric verbal rehearsal mechanism may be disturbed in patients with major depression.

2 Einleitung

2.1 Geschichtliches

Bereits im vierten Jahrhundert vor Christus wurde die Melancholie von Hippokrates als ein Zustand tiefer Traurigkeit und Niedergeschlagenheit beschrieben und durch ein Ungleichgewicht der Körpersäfte mit einer Verschiebung zu Gunsten der „schwarzen Galle“ erklärt. Galen sprach im zweiten Jahrhundert nach Christus von einer fieberlosen Krankheit des Geistes und Freud begründete im zwanzigsten Jahrhundert eine Depression unter anderem durch einen schmerzhaften Verlust, abnehmendes Interesse an der Umwelt, reduzierte Aktivität und mangelnde Fähigkeit zu lieben. Bis heute beschäftigten sich zahlreiche Wissenschaftler und Literaten mit der Depression, erstellten Definitionen und beschrieben Symptome und Ausprägungen dieses Krankheitsbildes. In den letzten Jahren kristallisierten sich neue Forschungsschwerpunkte heraus. Dank der ständigen Weiterentwicklung und Verbesserung bildgebender Verfahren ergaben sich neue Ansätze in der Diagnostik der Depression und der Erforschung neuroanatomischer Veränderungen bei betroffenen Patienten.

2.2 Klinische Grundlagen der Depression

2.2.1 Definition der Depression

Die Depression stellt die häufigste Erkrankung unter den affektiven Störungen dar. Um das breite Spektrum möglicher Ursachen zu erfassen, wurde in der Vergangenheit zwischen endogener, psychogener (reaktiver) und somatogener (organisch bedingter) Depression unterschieden. Mittlerweile wird weitgehend die Meinung vertreten, dass diese strenge monokausale Gliederung nicht immer zutreffend ist, da häufig mehrere Faktoren eine Rolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes spielen und beispielsweise eine die Depression auslösende neurobiologische Veränderung durch soziale oder emotionale Belastungen getriggert werden kann. Diese Erkenntnisse haben mit der Einführung der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Instrument der World Health Organisation, kurz WHO)²¹ zu einem tiefgreifenden Paradigmenwechsel in der Klassifikation psychischer Erkrankungen geführt, weg von dem Kausalitätsbegriff der ICD-9 hin zu einer eher deskriptiven Krankheitsbeschreibung in der ICD-10. Der traditionellen endogenen Depression entspricht am ehesten die zusätzlich als Subgruppe definierte Melancholie (nach DSM IV³) oder das somatische Syndrom (nach ICD-10), das

nach derzeitigem Wissenstand auf neurobiologische und genetische Ursachen zurückzuführen ist²⁵.

2.2.2 Epidemiologie

Epidemiologischen Studien lagen verschiedene Kriterien zur Definition der Depression zugrunde, weshalb bisherige Angaben zu Häufigkeiten und Auftreten teilweise voneinander abwichen. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, bei Kindern und Jugendlichen ist das Geschlechterverhältnis gleich. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, für die sogenannte Involutions- oder Spätdepression nach dem 45. Lebensjahr, depressive Episoden kommen aber in jedem Lebensalter vor²⁵. Die Lebenszeitprävalenz beträgt im Mittel etwa 15 %, wobei Frauen mit ca. 25 % ungefähr doppelt so häufig betroffen sind wie Männer mit 12,3 %⁴⁴. Die 12-Monats-Prävalenz liegt bei 8,3 %⁷⁸. Von den an einer Depression Erkrankten bleiben laut Kessler et al (2002) etwa zwei Drittel unerkannt und unbehandelt⁴⁶.

2.2.3 Klinik und diagnostische Kriterien

Laut ICD-10²¹ sollte eine depressive Episode (F32) mindestens zwei Wochen dauern. Vorausgesetzt wird, dass manische oder hypomanische Symptome, die schwer genug waren, die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode (F30 nach ICD-10) zu erfüllen, in der Anamnese nicht vorkommen. Die depressive Episode ist nicht auf den Missbrauch psychotroper Substanzen oder eine organische psychische Erkrankung zurückzuführen. Sind vier der im Folgenden aufgelisteten depressiven Symptome erfüllt, kann ein somatisches Syndrom verschlüsselt werden:

- Deutlicher Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
- Mangelnde Fähigkeit, auf Ereignisse oder Aktivitäten emotional zu reagieren, auf die normalerweise reagiert würde
- Früherwachen, zwei Stunden oder mehr, vor der gewohnten Zeit
- Morgentief
- Objektiver Befund einer beobachteten oder von anderen berichteten, ausgeprägten psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit
- Deutlicher Appetitverlust

- Gewichtsverlust (5 % oder mehr des Körpergewichts in den vergangenen vier Wochen)
- Deutlicher Libidoverlust.

In der ICD-10 werden eine leichte, eine mittelgradige und eine schwere depressive Episode unterschieden. Zur Diagnose einer leichten depressiven Episode müssen mindestens zwei der folgenden drei Hauptsymptome erfüllt sein:

- Depressive Stimmung, die in einem für den Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß vorliegt, die meiste Zeit des Tages einnimmt, fast täglich besteht und im Wesentlichen von den Umständen unbeeinflusst bleibt. Sie hält mindestens zwei Wochen an.
- Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren
- Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit.

Außerdem liegen ein oder mehr zusätzliche der folgenden Symptome vor (insgesamt vier bis fünf der eben genannten und folgenden Symptome):

- Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls
- Unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten
- Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit
- Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)
- Schlafstörungen jeder Art
- Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung.

Für die Diagnose einer mittelgradigen Episode müssen die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode und insgesamt sechs bis sieben der oben genannten Symptome vorliegen, mindestens zwei davon aus der Gruppe der Hauptsymptome.

Eine schwere depressive Episode nach ICD-10 setzt die Erfüllung der allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode voraus. Alle drei oben genannten Hauptsymptome sind erfüllt, außerdem bestehen zusätzliche Symptome, sodass insgesamt mindestens acht Symptome vorliegen. Bei stark ausgeprägter Agitiertheit oder Verlangsamung wollen die Betroffenen möglicherweise keine weiteren Symptome angeben oder sind dazu nicht in der Lage. Dennoch kann dann eine schwere depressive Episode diagnostiziert werden. Bei der schweren

depressiven Episode wird zusätzlich unterschieden, ob Halluzinationen, Wahn oder depressiver Stupor vorliegen. Wahngedanken sind nicht bizarr oder kulturell unangemessen, wie für die Schizophrenie typisch. Bei den Halluzinationen kommen keine kommentierenden Stimmen oder Rede in der dritten Person vor. Am häufigsten liegen nihilistischer, hypochondrischer, Schuld-, Beziehungs- oder Verfolgungswahn vor. Verfolgungs- oder Beziehungswahn ohne affektiven Inhalt und affektiv neutrale Halluzinationen werden als parathyme psychotische Symptome klassifiziert. Schuldwahn, hypochondrischer Wahn, nihilistischer Wahn, spöttische oder verdamrende akustischen Halluzinationen werden als synthym, also stimmungskongruent, bezeichnet²¹.

Weitere somatische Störungen können Obstipation und Übelkeit sein und sind bei einer sogenannten Major Depression nicht selten. Die gedrückte Stimmung kann tageszeitlichen Schwankungen unterliegen. Der reduzierte Antrieb und die depressive Stimmung können sich in Form eines sogenannten Morgentiefs bemerkbar machen, nicht selten tritt im Laufe des Tages eine vorübergehende Besserung ein. Andere Betroffene leiden unter einem Abendtief, was vor allem durch Ängste und ausgeprägte Grübelneigung dominiert wird. Die Schwingungsfähigkeit ist eingeschränkt, was unter anderem durch eine reduzierte Mimik und Gestik auffällt. Typische Schilderungen Angehöriger von Patienten sind, neben den bereits genannten Symptomen, ein emotionaler Rückzug innerhalb der Familie und gegenüber Freunden sowie gelegentliche Gereiztheit. Patienten selbst beschreiben häufig ein „Gefühl der Gefühllosigkeit“, empfinden die innere Leere als belastend. Antrieb und Aktivität können soweit reduziert sein, dass nicht nur besondere Vorhaben verschoben werden, sondern auch gewöhnliche Tätigkeiten wie die tägliche Hygiene, Kochen oder Aufräumen vernachlässigt und gemieden werden. Wenn der Patient entsprechende Tätigkeiten eigentlich verrichten möchte, aber gegen einen von ihm empfundenen, inneren Widerstand ankämpfen muss, weswegen er sich zu allen Aktivitäten zwingen muss, spricht man von einer Antriebshemmung. Diese wird teilweise auch als psychomotorische Hemmung erkennbar und äußert sich in verlangsamtem Reden und Bewegen und verzögerter Reaktion. Einige Patienten können so schwer betroffen sein, dass sie sich kaum bewegen und nicht mehr oder nur mit längeren Unterbrechungen und großer Anstrengung reden; derartige Symptomausprägungen werden als Stupor und Mutismus bezeichnet. Der langsame Sprachfluss kann ebenso Folge der Denkverlangsamung als formale Denk- und Sprachstörung sein. Der Mangel an Denkinhalten wird als Denkverarmung bezeichnet. Parallel zur Antriebshemmung kann der Patient auch das Denken im Sinne einer Denkhemmung „wie gegen einen Widerstand“ empfinden. Die Konzentration kann so sehr gemindert sein, dass das gedankliche Folgen des

Fernsehprogramms oder das Lesen eines Buches nahezu unmöglich werden. Viele Patienten grübeln ständig über bestimmte Themen, die ihnen Sorge bereiten, müssen immer wieder an diese denken, wobei sie in der Untersuchung aber eher selten Zeichen einer Perseveration zeigen.

Eine vitale Bedrohung stellt das Suizidrisiko depressiver Patienten dar: 15 % der an einer schweren depressiven Störung Erkrankten begehen Suizid, bei bis zu 60 % der depressiven Patienten finden sich Selbstmordversuche in der Anamnese, bis zu 80 % haben Suizidgedanken⁴⁴.

Je nach Ausprägung bestimmter Symptome unterscheidet man verschiedene Formen der Depression: Bei der „larvierten“ (somatisierten) Depression dominieren die körperlichen Symptome, vor allem Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Atem- und Herzbeschwerden sowie Magen-Darm- und Unterleibsbeschwerden, sodass die Findung der Diagnose „Depression“ erschwert werden kann. Typisch für die agitierte Depression sind ängstliche Getriebenheit, Bewegungsunruhe, unproduktiv-hektisches Verhalten und Jammern, während die gehemmte Depression von reduzierter Psychomotorik und Aktivität (bis hin zum Stupor) geprägt ist. Weisen die Patienten synthyme (stimmungskongruente) Wahnideen auf, zum Beispiel Verarmungs-, Versündigungs- oder Schuldwahn, oder leiden die Betroffenen unter Halluzinationen in Form anklagender Stimmen, handelt es sich um eine psychotische beziehungsweise wahnhafte Depression.

Zu den Sonderformen der Depression gehören die Involutions- oder Spätdepression, die nach dem 45. Lebensjahr auftritt und mit protrahierter Phasendauer und erhöhtem Suizidrisiko einhergeht, die Altersdepression mit einer Ersterkrankung nach dem 60. Lebensjahr, die Wochenbettdepression und die sogenannte Erschöpfungsdepression, der eine in der Regel langjährige affektive Dauerbelastung oder wiederholte schwere Psychotraumen vorausgegangen sind.

Findet sich in der Anamnese mindestens eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode mit einer Dauer von mindestens zwei Wochen und einem Intervall von mindestens zwei Monaten ohne deutliche affektive Störung bis zur gegenwärtigen Episode, wird nach ICD-10 die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) gestellt.

Die American Psychiatric Association, kurz APA, definierte im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR, APA 2000, p. 356)³ die sogenannte Major Depressive Episode und die Major Depressive Disorder. Letztere setzt zwei oder mehr „major depressive episodes“ voraus. Zur Diagnose notwendig sind eine depressive Stimmung und/oder der Verlust von Interesse oder Freude an Aktivitäten für mindestens 2 Wochen und mindestens fünf der folgenden Kriterien mit nahezu täglicher klinisch signifikanter Beeinträchtigung im sozialen, im beruflichen oder in anderen wichtigen Lebens- und Funktionsbereichen:

- Depressive Stimmung die meiste Zeit des Tages
- Reduziertes Interesse oder Freude an allen oder den meisten Aktivitäten
- Signifikante unabsichtliche Gewichtsveränderung
- Insomnie oder zu viel Schlaf
- Von Anderen beobachtete Agitation oder psychomotorische Verlangsamung
- Fatigue oder Energieverlust
- Gefühle der Wertlosigkeit oder exzessiver Schuld
- Verminderte Denk- oder Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit
- Wiederkehrende Gedanken an den Tod.

2.2.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Bisherigen Erkenntnissen nach lässt sich für die Depression in ihren unterschiedlichen Ausprägungen keine bestimmte Störung als einzige Ursache definieren, stattdessen wird eine multifaktorielle Entstehung, bei der sowohl genetische und neurobiologische als auch psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen, diskutiert²⁵.

Die familiäre Häufung depressiver Episoden lässt an einen polygenen Erbgang denken. Die Morbidität beträgt zwischen 5 und 25 %, wenn ein Verwandter ersten Grades an einer rezidivierenden depressiven Störung erkrankt ist. Weitere Hinweise auf genetische Faktoren in der Entstehung einer depressiven Störung liefern Zwillingsstudien mit Konkordanzraten für eineiige Zwillinge von etwa 50 %, für zweieiige Zwillinge von bis zu 20 %⁷¹.

Die Trennung von einer nahe stehenden Person, die Diagnose einer schweren Krankheit, der Verlust des Arbeitsplatzes oder andere sogenannte Life-events können zum auslösenden Faktor werden, besonders bei einer Häufung solcher Ereignisse, wenn die belastende Situation längere Zeit andauert oder mit einer Verletzung der betroffenen Person einhergeht.

Life-events werden als möglicher Risikofaktor bei der Chronifizierung depressiver Episoden angesehen.

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell⁷⁹ (WITTCHEN, HOYER, 2006) geht von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus: Jede Person birgt individuelle psychologische und physiologische protektive Faktoren und Risikofaktoren, welche die Erkrankungswahrscheinlichkeit und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Ein Individuum mit zahlreichen und verschiedenen protektiven Faktoren, Ressourcen, Bewältigungs- und Copingstrategien wird weniger wahrscheinlich an einer Depression erkranken und eher eine gewisse Resilienz aufweisen als ein Individuum, dessen protektive Faktoren in einer deutlichen Dysbalance zu den auftretenden Belastungen und Stresssituationen stehen.

Im KINDLING-Modell⁵⁸ (POST, 2002) werden Life-events und neurobiologische Veränderungen verknüpft: Ein belastendes Ereignis ist eine Stresssituation. Infolgedessen finden Reaktionen im Gehirn und im gesamten Organismus statt, unter anderem wird Cortisol vermehrt ausgeschüttet. Ist dieser Mechanismus einmal ausgelöst worden, kann er auch autonom ablaufen und, bei einer Häufung, neurobiologische Veränderungen nach sich ziehen. Dies kann mit der Zeit zur spontanen Ausbildung depressiver Episoden und zur Verkürzung der symptomfreien Intervalle führen. Unklar ist bisher, inwieweit die Depression umgekehrt das Eintreten von Life-events oder die Ausprägung der für das Auftreten einer depressiven Episode häufig prädisponierenden Charaktereigenschaften beeinflusst.

Basal erhöhte Spiegel von Cortisol, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon oder Vasopressin) und CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) als Zeichen eines Hypercortisolismus finden sich in schweren depressiven Episoden häufig^{42; 75} (HOLSBOER, 2008; WESTRIN et al., 1999). Nach Gabe von Dexamethason bleibt die beim Gesunden eintretende Suppression der Cortisol-Sekretion bei vierzig bis neunzig Prozent der Patienten aus (Dexamethason-Test). Die Ursache liegt in einer Funktionsstörung der Kortikoidrezeptoren in Hippocampus, Hypothalamus und kortikotrophen Zellen, sodass es nicht zur üblichen negativen Rückkoppelung der Glukokortikoidachse kommt, sondern zu einer gesteigerten Freisetzung von CRH, ACTH und Cortisol. Auch in den letzten Jahren suchten Forschungsgruppen auf Glukokortikoidrezeptorebene nach Ursachen für die Entwicklung der Depression und nach möglichen neuen Therapieansätzen⁵⁷ (PARIANTE und MILLER, 2001)

Auch im TRH-Stimulationstest zeigt sich eine neuroendokrine Funktionsstörung: Beim Gesunden erfolgt nach Gabe von TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon oder Thyreoliberin) eine vermehrte Ausschüttung von TSH (Thyreostimulierendes Hormon oder Thyrotropin), was wiederum zu einer erhöhten Aktivität der Schilddrüse führt. Eine Erhöhung der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin oder Thyroxin) bewirkt eine negative Rückkoppelung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, die bei zahlreichen depressiven Patienten fehlt⁴¹ (HOFMANN et al., 2001).

Weitere neurobiologische Veränderungen finden sich auf der Ebene der Neurotransmitter⁶³ (RESSLER, NEMEROFF, 2000). Bei depressiven Patienten sind im Vergleich zu Gesunden verminderte Konzentrationen des Noradrenalin-Metaboliten MHPG (3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol) bzw. des Serotonin-Metaboliten 5-HIES (5-Hydroxyindolessigsäure) festgestellt und die so genannten Amindefizit-Hypothesen entwickelt worden. Die antidepressive Wirkung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors), welche die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen, stützt diese Hypothesen. Dies lässt auf einen relativen Serotoninmangel als möglichen Auslöser einer Depression schließen. Dieser relative Mangel kann auch durch mangelnde oder defekte 5HT-Rezeptoren (5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren oder Serotoninrezeptoren) an der Postsynapse entstehen, sodass zwar genügend Serotonin vorhanden ist, aber keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann. In genetischen Untersuchungen (BROWN, 2008; SERIPA, 2013) wurden Polymorphismen des SLC6A4-Genlocus^{13; 69} entdeckt, welche zu veränderter Transkriptionsaktivität und zu vermehrten präsynaptischen Transportmolekülen führen, sodass letztlich die synaptische Konzentration von Serotonin verringert ist. Ähnlichen Mechanismen unterliegen auch die übrigen aktivierenden Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin, deren relativ verringerte synaptische Konzentration ebenfalls zur Auslösung einer Depression führen kann.

Somatogene Depressionen entstehen im Rahmen von Grunderkrankungen, die neurologischer, endokrinologischer, kardiologischer, gastroenterologischer oder nephrologischer Art sein können; des Weiteren bei Kollagenosen, Immunopathien, Stoffwechsel-, Infektionskrankheiten, Intoxikationen, bei Störungen auf gynäkologischem Gebiet, nach Radiatio oder chirurgischen Eingriffen und bei Tumoren oder paraneoplastischen Syndromen.

In weiteren Studien wurde unter anderem auch eine verminderte Serumkonzentration von Zink bei depressiven Patienten untersucht⁵² (NOWAK, 1998). Diese Reduktion der Serumkonzentration wird wahrscheinlich durch Reaktionen in der akuten Phase einer Entzündung verursacht. Normalerweise liegt Zink in höheren Konzentrationen in Neuronen der Hippocampus-Region vor, spielt eine Rolle im Immunsystem und ist beteiligt an der Modulation von erregenden und hemmenden Transmitterkaskaden. Durch bestimmte Antidepressiva wird die Zinkkonzentration erhöht und korrekt verteilt.

Andere immunologische Ansätze liegen in der Erforschung der durch Neurotransmitter regulierten Zytokine^{2; 76; 77} (ANISMAN, 1999; WICHERS und MAES, 2002, 2004). Bisher bekannt sind die modulatorische Wirkung von Serotonin auf Interleukin 1 β , die Interferone α und γ sowie den Tumornekrosefaktor TNF- α . Ebenso wurde die Wirkung von Noradrenalin auf die Interleukine 1 und 2 sowie TNF- α und die Beeinflussung der Interleukine 1 und 6 sowie TNF- α durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse untersucht⁵¹ (MALYNN, 2013).

Nicht nur biochemische, sondern auch neuroanatomische Korrelate konnten inzwischen festgestellt werden. Post mortem hat man bei depressiven Patienten makroskopisch ein vergrößertes Volumen im linken medialen Temporallappen, besonders im Bereich der Amygdala und der Basalganglien, entdeckt⁵⁶ (OUDEGA et al., 2011). Die makroskopischen Veränderungen betreffen auch orbitofrontale Bezirke. Mikroskopisch fallen Veränderungen der weißen Substanz auf: Anzahl und Dichte der Gliazellen sind in den Brodmann-Arealen 9, 10 und 47 vermindert. An Synapsen und Dendriten ist eine abnorme zelluläre Plastizität festgestellt worden. Diese mikroskopischen Veränderungen der weißen Substanz werden durch Befunde in der Bildgebung gestützt: „White matter hyperintensity“ (WMH) imponiert vor allem in der tiefen subkortikalen weißen Substanz, in den Basalganglien und periventrikulär^{48; 62} (KUMAR et al., 2004; REGENOLD et al., 2007). Üblicherweise ist die WMH Ausdruck fokaler Läsionen durch Ischämie und Mikroinfarkte.

Weitere MRI-Studien haben ventral des Genu des Corpus callosum, genauer in der subgenualen Region der Area 24 (sg24), eine Verkleinerung um 40 % bei Patienten mit familiärer Depression gefunden⁵⁵ (ONGUR, DREVETS et al., 1998). Außerdem sind in sg24 Dichte und Anzahl der Gliazellen reduziert. In der craniellen Computertomographie (cCT) sind eine periventrikuläre Hirnatrophie und teilweise ein erweiterter dritter Ventrikel erkennbar. In verschiedenen funktionellen Studien mittels Positronen-Emissions-

Tomographien (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) waren bei Patienten mit unipolarer Depression die zerebrale Blutflussrate und der Glukosestoffwechsel im Bereich des linken präfrontalen Kortex, der Amygdala, des medialen Thalamus und des medialen Caudatus gesteigert²⁴ (beispielsweise DREVETS et al., 1992). DREVETS und Mitarbeiter beobachteten Zusammenhänge zwischen dem bei depressiven Patienten in PET-Studien gemessenen erhöhten Glukosestoffwechsel der Amygdala und gleichzeitig erhöhten Plasmacortisolspiegeln. Sie schlossen daraus, dass es einen Einfluss der Amygdala-Aktivität auf die Sekretion des Corticotropin-Releasing-Hormons oder einen Effekt des Cortisols auf die Amygdala-Aktivität geben könnte^{22; 23} (DREVETS et al., 2002).

2.2.5 Therapie

Die Therapieansätze und -schwerpunkte richten sich im Wesentlichen nach der Ätiologie und der Symptomatik. Die Behandlungsstrategie lässt sich in drei Phasen unterteilen: Die Akutbehandlung, die Erhaltungstherapie, welche etwa drei bis sechs Monate umfasst, und die Rezidivprophylaxe, die sich über Jahre bis lebenslang erstrecken kann. Bei der Pharmakotherapie orientiert sich die Auswahl der Antidepressiva am klinischen Bild und am jeweiligen Wirkungsprofil und Nebenwirkungsspektrum. Neben dem stimmungsaufhellenden Effekt können die Medikamente antriebssteigernd, antriebsneutral oder antriebsdämpfend, sedierend oder anxiolytisch wirken. Die Latenz bis zum Auftreten des jeweiligen Effektes kann je nach Wirkungsmechanismus und Rezeptorprofil unterschiedlich sein.

Antidepressiva werden laut BENKERT und HIPPIUS¹¹ nach den chemischen Struktureigenschaften und/oder ihrem pharmakologischen Wirkprofil unterschieden. Während früher die chemische Struktur ausschlaggebend für die Einteilung in Trizyklika, Tetrazyklika, und andere chemisch neuartigere Substanzen war, steht heute der primäre Angriffspunkt im ZNS im Vordergrund: Zu den nichtselektiven Monoaminwiederaufnahmehemmern mit Neurorezeptorwirkung zählen Amitriptylin(oxid), Doxepin und Imipramin sowie Clomipramin und Nortriptylin. In der Gruppe der selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) finden sich Citalopram und Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin. Selektive oder überwiegende NA- (Noradrenalin-) Wiederaufnahmehemmer sind Reboxetin (selektiv), Maprotilin (überwiegend) und Mianserin (zusätzlich Histamin-H₁-, 5-HT₂- und α_1 - und α_2 -antagonistische Effekte). Zu den kombinierten 5-HT- und NA-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) gehören Venlafaxin (selektiver 5HT- und –in hohen Dosen- NA-Wiederaufnahmehemmer) und Duloxetin. Bupropion ist ein kombinierter

selektiver NA- und Dopamin (DA)-Wiederaufnahmehemmer (NDRI). Mirtazapin verstärkt die serotonerge und noradrenerge Neurotransmission und hat eine α_2 -antagonistische Wirkung, wird daher kurz NaSSA genannt. Moclobemid und Tranylcypromin sind Monoaminoxidasehemmer (MAOH), ersteres hemmt reversibel selektiv die Monoaminoxidase A, die Hemmung durch das nichtselektive Tranylcypromin ist irreversibel. Neben den bisher genannten Antidepressiva kommen noch weitere Wirkstoffe, die sich nicht in die vorangegangenen Gruppen einteilen lassen, zum Einsatz: Trimipramin ist ein Trizyklikum ohne Monoaminwiederaufnahmehemmung, Trazodon ein 5HT-Antagonist und (dosisabhängig) 5HT-Wiederaufnahmehemmer und wirkt zusätzlich antagonistisch an H_1 - und α_1 -adrenergen Rezeptoren. In jüngerer Zeit kam der Melatoninrezeptoragonist Agomelatin dazu, der an 5HT_{2C}-Rezeptoren antagonistisch wirkt und die dopaminerge und noradrenerge Transmission ohne Wiederaufnahmehemmung verstärkt. Auch einige atypische Neuroleptika haben eine Zulassung für depressive Episoden bei bipolaren affektiven Störungen: Quetiapin ist in Dosierungen bis 300 mg/Tag auch für die antidepressive Zusatzbehandlung einer Depression (in Kombination mit Antidepressiva) zugelassen. Hyperikum-Extrakte, die zu den Phytopharmaka zählen, können bei leichteren Formen der Depression eingesetzt werden und wirken hauptsächlich modulatorisch an Ionenkanälen.

Eine weitere Therapiesäule bei der Behandlung der Depression ist neben der Pharmakotherapie die „supportive Psychotherapie“, das verständnisvolle ärztliche Gespräch mit stützender Funktion. Kognitive Verhaltenstherapie, andere spezielle Psychotherapieformen, Ergotherapie, eine feste Tagesstrukturierung und Training von Ausdauer und Konzentration führen zu längerfristiger Besserung. Physikalische Therapieformen wie Kneippen, Güsse und Krankengymnastik wirken aktivierend und kreislaufstabilisierend. Lichttherapie mit Licht, das in seiner Wellenlänge dem Tageslichtspektrum entspricht, hat sich bei der saisonalen Depression als unterstützend gezeigt. Schlafentzug, fraktioniert oder vollständig, führt häufig zur Symptombesserung, allerdings oft von kurzer Dauer. Er sollte, wie auch die transkranielle Magnetstimulation, repetitiv durchgeführt werden. Bei therapierefraktären Formen kann auch eine Elektrokrampftherapie erfolgreich sein.

2.3 Grundlagen des Arbeitsgedächtnisses

2.3.1 Allgemeines zum Gedächtnis

Unter Gedächtnis (Mnese) wird die Fähigkeit des Gehirns verstanden, Informationen aufzunehmen, zu behalten, zu ordnen und wieder abzurufen. Das Gedächtnis wird grob in das Arbeitsgedächtnis, das dem früheren Begriff des Kurzzeitgedächtnisses weitgehend entspricht und auf das weiter unten gesondert eingegangen wird, und in das Langzeitgedächtnis eingeteilt. Es werden vier verschiedene Gedächtnisprozesse unterschieden: Lernen / Enkodierung neuer Information, Behalten durch regelmäßigen Zugriff, Erinnern / Abruf als Rekonstruktion gespeicherter Gedächtnisinhalte und Vergessen durch Zerfall nicht mehr abgerufener Gedächtnisspuren oder bei Interferenzen konkurrierender Informationen während des Abrufens.

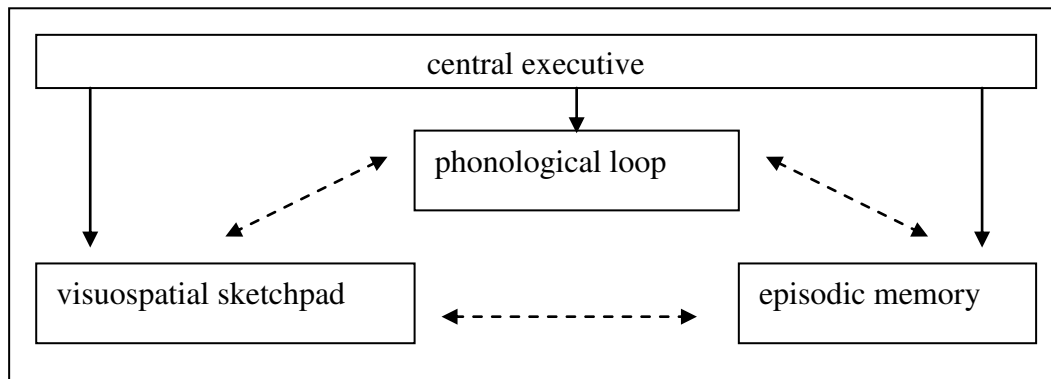
Dem Gedächtnis wird kein begrenztes Zentrum im Gehirn zugeordnet, aber es konnten verschiedene anatomische Strukturen, die an der Informationsverarbeitung beteiligt sind, identifiziert werden⁷³ (VERTES, 2006). Dazu zählen nach der Kontaktaufnahme mit der Umwelt durch die Sinnesorgane das limbische System, Hippocampus, Amygdala, präfrontaler Kortex, Thalamus und Cerebellum.

Das Langzeitgedächtnis besteht aus mehreren Bereichen. An der Verarbeitung unbewusst wahrgenommener Zusammenhänge, dem sogenannten Priming, soll besonders der Parietallappen beteiligt sein. Im limbischen System erfolgen die emotionale Bewertung und der Zugang zum Gedächtnis. Assoziationen, zum Beispiel mit Gerüchen, sollen vor allem in Hippocampus und Amygdala lokalisiert sein. Unter dem prozeduralen Gedächtnis werden das Erlernen von Abfolgen wie Bewegungsabläufen beim Fahrradfahren und das größtenteils unbewusste Abrufen verstanden. Diese Prozesse scheinen besonders zwischen Basalganglien und Cerebellum stattzufinden und mit Informationen aus Gleichgewichtsorganen und Muskelspindeln gekoppelt zu sein. Das episodische Gedächtnis dient der Speicherung persönlicher Erfahrungen und Erlebnisse, zum Beispiel einer Urlaubreise oder eines Unfalls. An diesen Prozeduren sollen Temporal- und Parietallappen beteiligt sein. Im semantischen Gedächtnis werden bewusst gelernte Daten und Fakten gespeichert, beispielsweise die Namen anatomischer Strukturen im menschlichen Situs. Diese Verarbeitungsprozesse sollen hauptsächlich unter Beteiligung des Temporallappens erfolgen.

2.3.2 Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses

Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses hat in den vergangenen Jahrzehnten den des Kurzzeitgedächtnisses von ATKINSON und SHIFFRIN (1971) abgelöst, deren Konzept auf einem sensorischen Speicher basierte, von dem aus Informationen ins Kurzzeitgedächtnis flossen, sofern sie an Aufmerksamkeit gekoppelt waren⁴. Die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses war nach ihrer Meinung auf fünf bis neun, im Mittel auf sieben Items beschränkt. Von dort konnten Informationen durch Memorieren ins Langzeitgedächtnis eingehen. Heute existieren mehrere Modelle des Arbeitsgedächtnisses. Im so genannten Standardmodell gingen alle Modellvarianten (CASE, 1982; DANEMAN und CARPENTER, 1983; SALTHOUSE, 1990; SALTHOUSE, LEGG et al., 1990) von einer zentralen kognitiven Ressource aus, die gleichzeitig für Kurzzeitspeicherung und Informationsverarbeitung zuständig war^{17; 18; 65; 66}. CASE beschrieb eine konstante Gesamtkapazität des Arbeitsgedächtnisses, die auf Funktionen des Ausführens von Operationen und des Speicherns verteilt wurde¹⁷. Es blieb umso mehr Kapazität für die Speicherung übrig, je effizienter die Operationsausführung ablief. Auf diese Weise erklärten sowohl CASE als auch SALTHOUSE altersabhängige Abnahmen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Außerdem basierten auch weitere Untersuchungen, wie die von JUST und CARPENTER (1992), auf diesen Erkenntnissen, beispielsweise beim Sprachverständnis⁴⁵.

David BADDELEY und Graham J. HITCH definierten das Arbeitsgedächtnis als das Festhalten von Informationen vor dem inneren Auge und deren Manipulation zur Steuerung von Aktionen⁶. Sie entwarfen 1986 beziehungsweise 1974 das Drei-Komponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses als Differenzierung des Standardmodells. Es besteht aus der artikulatorischen Schleife (phonological loop), dem visuell-räumlichen Notizblock (visuospatial sketchpad), und dem episodischen Speicher (episodic memory). Diese drei Komponenten bilden unselbständige Subsysteme (slave systems oder Speichermodule). Eine zentrale Exekutive übernimmt als eine Art Supervisor die Auswahl, Steuerung und Überwachung der für die Informationsaufnahme, Speicherung und Reproduktion (rehearsal) verantwortlichen Subsysteme. BADDELEY beobachtete, dass man sich beispielsweise mehr Wörter merken kann, wenn diese miteinander verknüpft sind. Er postulierte, dass es daher einen „episodic buffer“, eine Art „Puffer“ geben müsste, um den er 2000 das bisherige Arbeitsgedächtnismodell erweiterte. Er vermutete dabei ein multimodales Speichersystem mit begrenzter Kapazität für verbale oder visuell-räumliche Informationen, die in Form von „Episoden“ gespeichert werden.

Abbildung 1: Das Arbeitsgedächtnis nach dem Modell von Baddeley und Hitch

Verbale Informationen sind Aufgabe der artikulatorischen Schleife, visuell-räumliche Informationen die des visuell-räumlichen Notizblocks. Alle Funktionen, die nicht von den Subsystemen übernommen werden können, fallen ebenfalls der zentralen Exekutive zu. Ihre Kapazität ist begrenzt, auf sie kann als Ressource zurückgegriffen werden, wenn routinierte Prozesse unterbrochen oder neue Operationen ausgeführt werden müssen.

2.3.3 Funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses

Durch die Erfindung moderner Bildgebungsverfahren, insbesondere der funktionellen Kernspintomographie (fMRI: funktionelles Magnetresonanz-Imaging) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), hat sich für Wissenschaftler die Möglichkeit ergeben, Einblicke in die neuronalen Verarbeitungsprozesse bei kognitiven Leistungen zu gewinnen.

2001 und 2003 veröffentlichten GRUBER und VON CRAMON mehrere Arbeiten über die funktionelle Neuroanatomie des Arbeitsgedächtnisses³⁴⁻³⁷. 2001 berichtete GRUBER über die Ergebnisse seiner Untersuchungen des verbalen Gedächtnisses gesunder Probanden³⁴. Er führte funktionelle Kernspinuntersuchungen durch, bei denen den Probanden Aufgaben zum verbalen Gedächtnis unter single-task- und dual-task-Bedingungen mit und ohne Interferenzaufgaben gestellt wurden. Unter dual-task-Bedingungen wird das gleichzeitige Ausüben zweier Aufgaben von einem Individuum verstanden, wie gleichzeitiges Zählen und Fahrradfahren. Unter single-task-Bedingungen wird eine Aufgabe ausgeführt. Die Bearbeitung der Aufgaben zum verbalen Gedächtnis ohne Interferenzaufgaben führte zu einer Aktivierung des Broca-Areals, des linken prämotorischen Kortex, des Kortex entlang des linken intraparietalen Sulcus und des rechten Cerebellums, womit die Ergebnisse früherer

Studien bestätigt werden konnten. Während der artikulatorischen Suppressionsaufgabe, also während die Probanden an der aktiven Wiederholung der verbalen Gedächtnisinhalte gehindert wurden, kam es nicht zu einer Aktivierung in den genannten Bereichen. Stattdessen wurde eine verstärkte Aktivität in anderen Arealen, vor allem anterior präfrontal und inferior parietal, beobachtet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Speicherung phonologischer Gedächtnisinhalte die Funktion eines komplexen, präfrontal-parietal lokalisierten Netzwerkes und nicht einer einzigen parietal gelegenen Hirnregion ist.

In einer weiteren Studie untersuchten GRUBER und VON CRAMON die funktionelle Neuroanatomie sowohl des verbalen als auch des visuellen Arbeitsgedächtnisses beim Menschen³⁷. Verbale und visuelle Arbeitsgedächtnisleistungen aktivierten ähnliche präfrontal-parietal lokalisierte Netzwerke, jedoch waren die Verteilungsmuster entlang einiger kortikaler Strukturen, insbesondere entlang der anterioren und posterioren Bereiche des mittleren frontalen Sulcus, unterschiedlich. Aus den Studienergebnissen schlossen sie, dass sich im Laufe der Evolution eine domänenspezifische topographische Organisation der neuronalen Arbeitsgedächtnismechanismen entwickelt hat.

In der 2003 veröffentlichten fMRI-Studie stellten sie gesunden Probanden mittels eines modifizierten Sternberg-Paradigmas entsprechend dem Versuchsaufbau der hier vorliegenden Arbeit Aufgaben zum verbalen und zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Die Aufgaben wurden jeweils unter single-task-Bedingungen, unter artikulatorischer Suppression und unter visuell-räumlicher Suppression durchgeführt. Im Sternberg-Paradigma besteht die Aufgabe nicht im freien Wiederabruf erlernter Items, sondern in der Entscheidung, ob ein nach einer Pause gezeigtes Test-Item in der Gruppe der zuvor gezeigten und zu erlernenden Items vorhanden war. Die Ergebnisse von GRUBER und VON CRAMON zeigten eine domänenspezifische Organisation des verbalen und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (siehe Abbildung 2). Während der Bearbeitung der verbalen Aufgaben wurden andere neuronale Netzwerke aktiviert als während der visuell-räumlichen Aufgaben, wobei das verbale im Gegensatz zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis auf einer dualen Architektur zu beruhen schien (siehe Abbildungen 2 und 3). Die Aktivierungen bei der verbalen Aufgabe waren vor allem linkshemisphärisch frontal und parietal, einschließlich des Broca-Areals und des linken Gyrus praecentralis, im Cerebellum und im Kopf des Nucleus caudatus lokalisiert. Dieses Aktivierungsmuster veränderte sich nicht unter visuell-räumlichen Suppressionsbedingungen, unter artikulatorischer Suppression aber wurde die Aktivierung im Bereich des linken Gyrus praecentralis reduziert. Außerdem fiel unter artikulatorischer

Suppression eine zusätzliche Aktivierung in einem bilateralen frontoparietalen Netzwerk auf, das unter single-task-Bedingungen nicht aktiv war. Während der visuell-räumlichen Aufgabe unter single-task-Bedingungen wurden Aktivierungen eines anderen bilateralen präfrontoparietalen Netzwerkes sichtbar. Verbale Suppression führte hier nicht zu einer Änderung des Aktivierungsmusters, dagegen änderte sich das Muster unter visuell-räumlicher Suppression. Einige wenige Regionen waren bei allen Aufgaben aktiv, unabhängig davon, ob sie unter single-task- oder Suppressionsbedingungen durchgeführt wurden, unter anderem der rechte mittlere Gyrus frontalis. Die Ergebnisse legen nahe, dass es neuronale Korrelate eines unspezifischen „episodic buffers“ geben könnte, im Gegensatz zu bestimmten Arealen mit der Funktion einer „zentralen Exekutive“. Des Weiteren könnte die Ursache für die beobachteten domänenspezifischen Interferenzen bei Arbeitsgedächtnisleistungen in einem Wettbewerb um Ressourcen neuronaler Prozesse begründet sein³⁷.

Abbildung 2: Aktivierung von Gehirnregionen (Betrachtung von links, von oben und von rechts) während der Verarbeitung verbaler Information unter unterschiedlichen Testbedingungen bei Gesunden (GRUBER, VON CRAMON, 2001, 2003). Die Darstellung zeigt aktivierte Gehirnbereiche (a) beim artikulatorischen Rehearsal, (b) unter artikulatorischer Suppression. In (d) sind die Aktivierungen dargestellt, zu denen es beim alleinigen Zählen mit der sogenannten inneren Stimme kam, was dann unter Suppressionsbedingungen als „dual-task“-Komponente hinzukam. Die Veränderungen durch den modulierenden Effekt der artikulatorischen Suppression ist in (c) zu sehen, wobei signifikante Aktivierungsverstärkungen gelb und rot markiert sind, signifikante Abnahmen der Aktivierung blau und grün^{36; 37}.

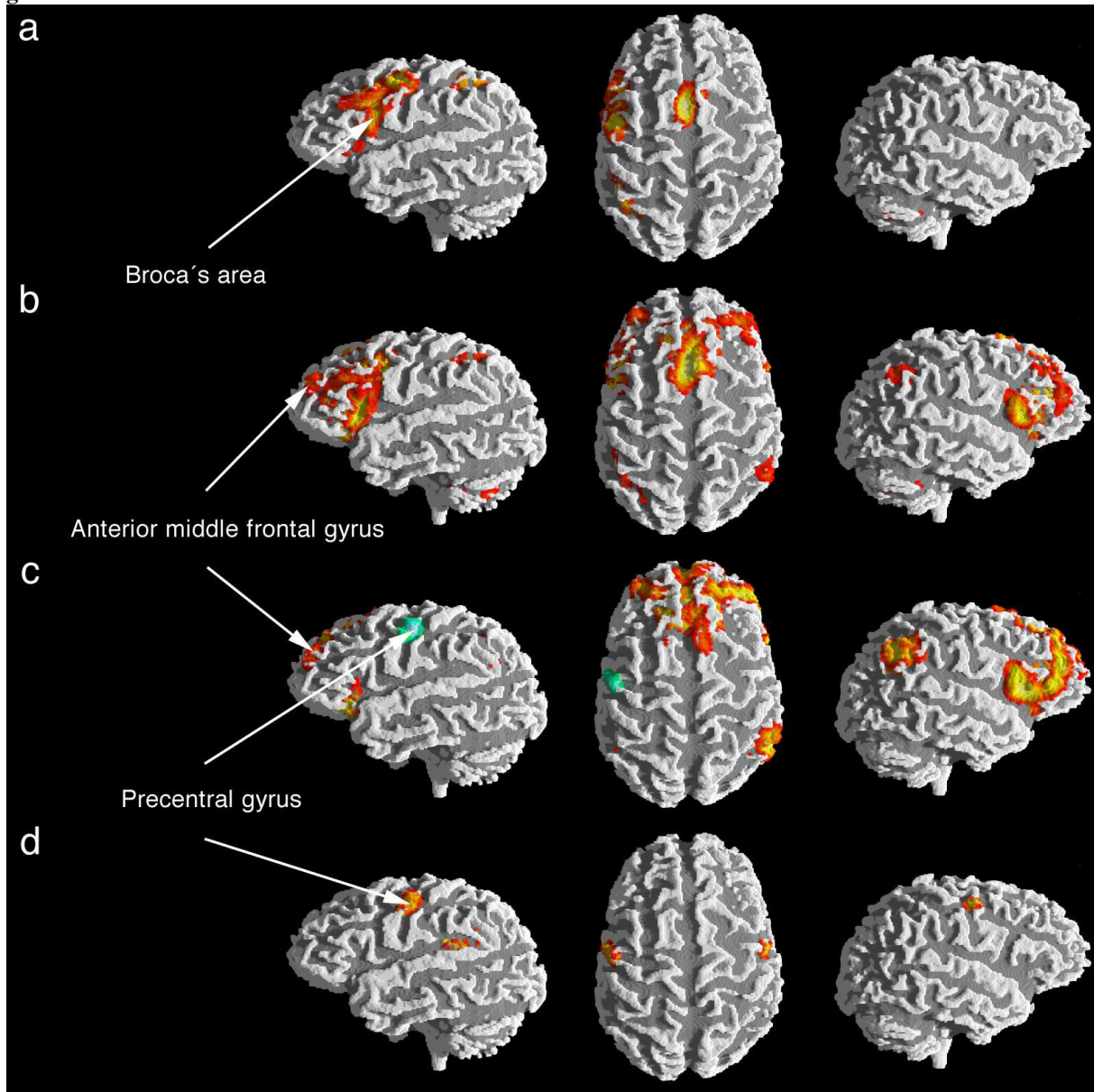
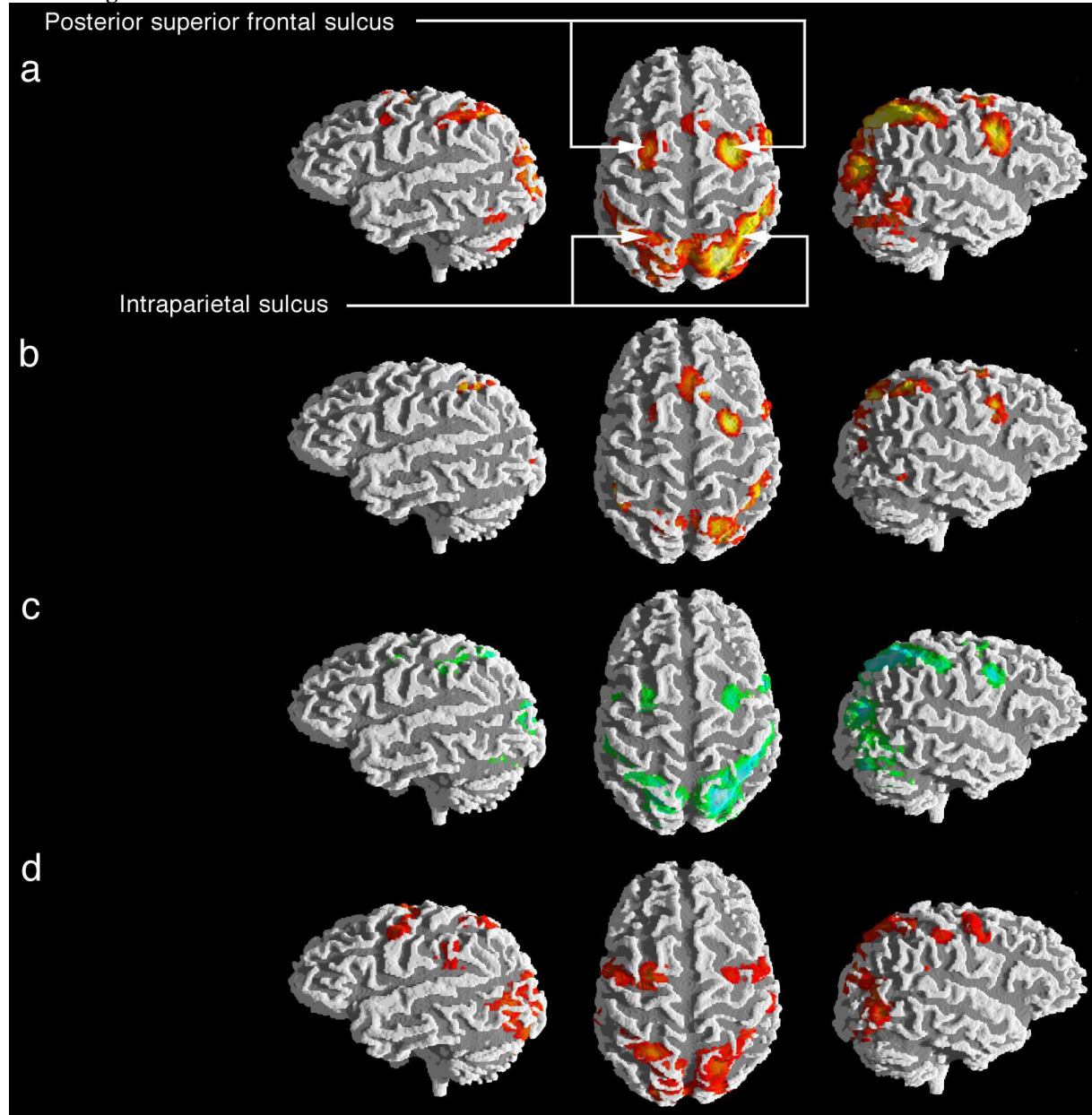


Abbildung 3: Aktivierung von Gehirnregionen (Betrachtung von links, von oben und von rechts) während der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen unter unterschiedlichen Testbedingungen bei Gesunden (GRUBER, VON CRAMON, 2003). Analog zu Abbildung 2 zeigt die Darstellung aktivierte Gehirnbereiche (a) beim visuell-räumlichen Rehearsal, (b) unter visuell-räumlicher Suppression. In (d) sind die Aktivierungen dargestellt, zu denen es beim alleinigen Verfolgen eines sich bewegenden Objektes mit den Augen kam. Die Veränderungen durch den modulierenden Effekt der visuell-räumlichen Suppression ist in (c) zu sehen, wobei nur signifikante Aktivierungsabnahmen festgestellt wurden, die blau und grün markiert sind^{36; 37}.



2.3.4 Arbeitsgedächtnisfunktion bei der Depression

Verschiedene Studien haben sich mit der Funktion des Arbeitsgedächtnisses depressiver Patienten beschäftigt und Defizite in bestimmten Gedächtnisaufgaben festgestellt. Da die oben beschriebenen Studien von GRUBER und VON CRAMON unter vergleichbaren Bedingungen wie die vorliegende Arbeit durchgeführt wurden, sind sie eine wichtige Grundlage zur Identifizierung spezifischer Störungen neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Patienten mit der Diagnose einer Depression^{35,36,37}. Eine genauere Erläuterung mit Beispielen diverser Studien folgt im Diskussionsteil der vorliegenden Arbeit.

2.4 Ziel der Studie

In früheren fMRI-Studien wurden die neuronalen Netzwerke identifiziert, die verschiedenen Arbeitsgedächtnisfunktionen zugrunde liegen. In anderen Studien unterzogen sich depressive Patienten und gesunde Probanden neuropsychologischen Testungen. Generell wurden von depressiven Patienten häufig schlechtere Ergebnisse erzielt, zudem erfolgten ihre Testantworten langsamer als bei Gesunden. Einige neuropsychologische Studien zeigten spezifische Defizite depressiver Patienten im Arbeitsgedächtnis auf, vor allem im verbalen Arbeitsgedächtnis. In der aktuellen Studie sollten anhand Computer-basierter Testungen mittels eines modifizierten Sternberg-Paradigmas Patienten mit der Diagnose einer depressiven Störung untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen verglichen werden, um Unterschiede zwischen beiden Gruppen in verschiedenen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses aufzuzeigen. Basierend auf den Ergebnissen aus der Literatur wäre ein Defizit speziell im verbalen Arbeitsgedächtnis zu erwarten.

3 Material und Methodik

3.1 Stichprobe

3.1.1 Einschlusskriterien

Getestet wurden neunzehn depressive Patienten und neunzehn gesunde Kontrollpersonen im Alter von achtzehn bis fünfundsechzig Jahren. Stationäre Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose einer unipolar depressiven Störung vorlag (F32/F33 nach ICD-10), wurden pseudorandomisiert einem von vier Untersuchern zugeordnet. Zu Beginn der Studie wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Allgemeine Voraussetzung für die freiwillige Teilnahme am Experiment war eine schriftliche Einverständniserklärung. Der mögliche Teilnehmer erhielt zwei Informationsblätter mit den Formularen zur Erklärung des Einverständnisses zur Untersuchung kognitiver Funktionen und zur Verwertung klinischer Daten für wissenschaftliche Zwecke mit speziellen Hinweisen zu Freiwilligkeit, Anonymität, Vertraulichkeit und Datenschutz sowie der Möglichkeit, das Einverständnis jederzeit und ohne nachteilige Konsequenzen zurückzuziehen. Im Laufe der Zeit wurde die Studie um eine freiwillige Blutentnahme für angeschlossene Projekte erweitert, die auch isoliert abgelehnt werden konnte. Sofern eine Testung stattfand, wurden den Patienten im Sinne eines sogenannten „matching“ später bezüglich Geschlecht, Alter und Bildungsstand entsprechende Kontrollpersonen aus einem Pool zugeordnet, der aus freiwilligen, gesunden Probanden bestand (siehe Tabelle 1).

3.1.2 Ausschlusskriterien

Lag eine akute Suizidalität vor oder befanden sich die Patienten in unfreiwilliger Behandlung, wurden sie von der Studie ausgeschlossen. Ebenso zum Ausschluss führten Substanzabhängigkeit, neurologische Erkrankungen, hirnorganische Beeinträchtigungen, Anamnese eines Schädel-Hirn-Traumas oder einer Gehirnoperation, schwere körperliche Erkrankungen, Erkrankungen, die den zerebralen Metabolismus verändern, nicht korrigierte Seh- oder Hörbehinderung sowie Minderbegabung. Dieselben Kriterien wurden auch für gesunde Kontrollpersonen angewandt, bei denen zusätzlich weder zum Zeitpunkt der Testung noch in der Anamnese eine psychiatrische Erkrankung vorliegen durfte. Um sicherzustellen, dass bei getesteten Patienten keine Änderung der Verdachtsdiagnosen eingetreten war,

wurden die ursprünglichen Verdachtsdiagnosen später mit den Entlassungsdiagnosen verglichen. Wenn die Entlassungsdiagnose nicht mehr unter F32 oder F33 nach ICD-10 fiel, wurden die Patienten nachträglich ausgeschlossen.

Tabelle 1: Demografische Variablen im Gruppenvergleich

	Gesunde Kontrollgruppe (n=19)		Depressive Patienten (n=19)		P
Variablen	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Alter	45,2	11,5	47,4	11,2	0,542
Geschlecht (M/W)	5/14		5/14		1,000
Bildungsjahre	13,8	2,4	14,4	3,0	0,492
Bildungsstand (Schulabschluss)	Hauptschule: 7 Realschule: 5 Abitur: 3 Hochschulstudium: 4		Hauptschule: 7 Realschule: 3 Abitur: 5 Hochschulstudium: 4		

M = männlich; W = weiblich; SD = standard deviation = Standardabweichung

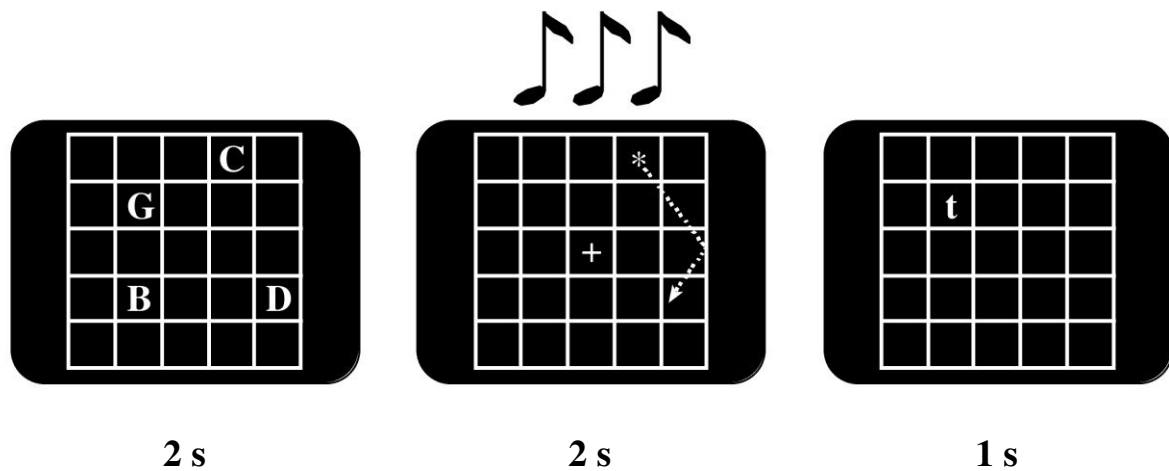
3.2 Versuchsdurchführung

Um möglichst standardisierte Bedingungen einzuhalten, Störfaktoren zu vermeiden und die Zahl methodischer Fehler so weit wie möglich zu reduzieren, fanden die Testungen in einem eigens dafür vorgesehenen Raum statt. Durch geschlossene Jalousien und das Einschalten einer festgelegten Beleuchtung wurde für konstante Lichtverhältnisse bei den verschiedenen Testungen gesorgt. Die Versuchsteilnehmer saßen an einem Schreibtisch vor einem Computerbildschirm von 17 Zoll, beide Hände an der Computertastatur platziert. Das verwendete Testprogramm lief auf ERTS-Basis, wurde in ähnlicher Form bereits in früheren Studien eingesetzt und für dieses Experiment modifiziert (ERTS, Experimental Run-Time System: Von der Firma BeriSoft veröffentlichtes Programm zur Sammlung der Reaktionen und Messung der Reaktionszeit auf visuelle oder akustische Stimuli bei Computer-basierten neuropsychologischen Untersuchungen; www.berisoft.com).

Die Testreihe bestand aus insgesamt zweihundert Aufgaben. Diese wurden in vier Aufgabenbereiche aufgeteilt: Jeweils fünfzig Einzelaufgaben zum verbalen Arbeitsgedächtnis unter Rehearsal- und unter Suppressionsbedingungen sowie zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis unter Rehearsal- und unter Suppressionsbedingungen. Die Reihenfolge, in welcher die Probanden die Aufgabenbereiche nacheinander zu bearbeiten hatten, wurde durch Pseudorandomisierung systematisch ausbalanciert. Dadurch wurde die Unabhängigkeit der Testergebnisse im Gruppenvergleich von der Aufgabenreihenfolge gewährleistet.

Die Darstellung auf dem Bildschirm sah in allen vier Aufgabenbereichen gleich aus (siehe Abbildung 4): Auf einem schwarzen Hintergrund erschien eine 5x5-Felder-Matrix in weißer Schrift- und Linienfarbe, wobei in vier der fünfundzwanzig Felder Buchstaben zu sehen waren. Dabei wurden sich berührende Felder nicht belegt. Es wurden ausschließlich der Vokal E/e und die phonologisch ähnlichen Konsonanten B/b, C/c, D/d, G/g, P/p, T/t und W/w verwendet. Bei den Aufgaben zum verbalen Gedächtnis sollten sich die Versuchspersonen die Buchstabenlaute selbst, unabhängig von ihrer Position, merken. Bei den Aufgaben zum räumlichen Gedächtnis sollten sie sich die mit Buchstaben gefüllten Felder, unabhängig von den enthaltenen Buchstaben, merken. Nach zwei Sekunden verschwanden die Buchstaben, die leere Matrix und ein zentrales Fixationskreuz blieben sichtbar, während ein Geräusch in Form eines in konstanter Lautstärke eingestellten, vom Computer erzeugten Tickens in einer Frequenz von 4 kHz zu hören war und sich ein Sternchen innerhalb der Matrix über den Bildschirm bewegte. In dieser Merkphase, die ebenfalls zwei Sekunden dauerte, sollten verschiedene Strategien angewandt werden.

Abbildung 4



In der verbalen Rehearsal-Aufgabe sollten die Probanden die vier zu Erinnernden Buchstabenlaute, die sie zuvor in einer festen Reihenfolge, z.B. in Leserichtung, „mit der inneren Stimme“ gelesen hatten, immer wieder innerlich aufsagen, während sie das zentrale Fixationskreuz betrachteten. In der daran anschließenden Abfrage sollten sie entscheiden, ob ein nun für eine Sekunde dargebotener Buchstabe in den zuvor gezeigten vier Buchstaben enthalten war, und durch entsprechenden Tastendruck mit Ja oder Nein antworten. Zu diesem Zweck wurde die linke Alt-Taste mit Ja belegt, die rechte Alt-Gr-Taste mit Nein. Nicht nur

der Buchstabe verschwand nach einer Sekunde, sondern auch die Matrix. Die Möglichkeit zur Antwort begann mit dem Erscheinen des Einzelbuchstabens und bestand für etwa vier Sekunden. Sobald eine neue Matrix als Beginn der nächsten Aufgabe zu sehen war, wurde ein dann erfolgter Tastendruck nicht mehr gewertet.

Dieser Prozess wurde fünfundzwanzigmal wiederholt, auf eine beliebig lange Pause, deren Dauer der Proband durch Druck der Leertaste bestimmte, folgten fünfundzwanzig weitere Aufgaben. Um die Verwendung des visuellen Arbeitsgedächtnisses als Strategie des Buchstabenmerkens auszuschließen, wurde zwischen Groß- und Kleinschreibung gewechselt. Das Programm registrierte, ob es zu einem Tastendruck kam, welche der beiden Tasten gedrückt wurde, die Korrektheit der Antwort und die Zeitdauer, bis eine Antwort in der Abfragephase stattfand. Für jede Aufgabenart wurde eine Ergebnisdatei in einem für jeden Teilnehmer angelegten Ordner gespeichert, sodass am Ende vier Ergebnisdateien pro Teilnehmer existierten.

Die anderen Aufgaben verliefen ähnlich und bestanden ebenfalls aus jeweils fünfzig Einzelaufgaben, die in der Hälfte durch eine beliebig lange Pause unterbrochen wurden. Jeder neue Aufgabenblock wurde direkt vor Beginn ausführlich und standardisiert anhand einer durch den Untersucher erfolgenden Anleitung besprochen. Der Proband hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und mittels eines separaten Übungsprogramms, von dem eine verbale und eine visuell-räumliche Variante existierten, so lange zu trainieren, bis er die Aufgabe beherrschte und die eigentliche Testung gestartet werden konnte.

In der verbalen Suppressionsaufgabe sollten die Versuchspersonen die zu erinnernden Buchstabenlaute im Gegensatz zur Testung unter Rehearsal-Bedingungen nicht innerlich aufsagen und wiederholen, sondern eine andere Merkstrategie anwenden, um ein anderes Netzwerk zu aktivieren. Um die korrekte Umsetzung dieser Testbedingungen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu gewährleisten, sollten die Probanden die vier Buchstaben einmal mit ihrer sogenannten inneren Stimme lesen, sich diese einprägen und in der anschließenden Merkphase im Takt des dargebotenen Geräusches wiederholt mit der „inneren Stimme“ von Eins bis Vier zählen. Gleichzeitig sollten sie die vier gelesenen und zu merkenden Buchstaben im Gedächtnis, quasi „im Hinterkopf“, behalten. In der Abfragephase war wieder zu entscheiden, ob der präsentierte Buchstabe einer der zuvor gezeigten und zu merkenden Buchstaben war.

Bei den visuell-räumlichen Aufgaben standen die mit Buchstaben belegten Kästchen im Mittelpunkt. Die Buchstaben selbst spielten keine Rolle. Unter „Rehearsal“-Bedingungen waren die zu Beginn jeder Einzelaufgabe belegten Quadrate mit den Augen abzulaufen, was in der Merkphase fortgeführt werden sollte. Der dabei sichtbare bewegliche Stern sollte nicht beachtet werden. In der Abfrage war zu entscheiden, ob das jetzt durch einen Buchstaben markierte Feld bereits vorher von einem der vier Buchstaben belegt worden war.

Unter Suppressionsbedingungen sollte eine andere Merkstrategie gewählt werden. Hier sollten sich die Versuchspersonen die belegten Quadrate als Eckpunkte einer geometrischen Figur einprägen. Während der Merkphase sollten sie mit den Augen dem sich über die Matrix bewegenden Stern folgen, anstatt die zuvor belegten Felder zu betrachten. Auch hier sollte in der Abfragephase erkannt werden, ob das markierte Quadrat von einem der gerade gezeigten Buchstaben belegt worden war.

Wenn der Proband bei der Buchstabendarbietung nicht aufgepasst und sich die Buchstaben oder Felder nicht eingeprägt hatte, sollte er die Aufgabe nicht beantworten, sondern mit der folgenden Aufgabe fortfahren. Die Reihenfolge der Buchstaben und belegten Felder war vollständig randomisiert. Lediglich die Reihenfolge, welche Antworttaste (die entsprechende Taste für „ja“ oder „nein“) gedrückt werden musste, um eine korrekte Antwort zu geben, verlief nach festen Schemata. Es existierten jeweils zwei Schemata für verbale und visuell-räumliche Aufgaben, die den einzelnen Probanden nach dem Zufallsprinzip zugeteilt wurden. Im Allgemeinen dauerten die Testungen zusammen etwa eine Stunde, Pausen, Erklärungen und Übungen mit einbezogen. Die Ergebnisdateien wurden zur Sicherheit mehrfach gespeichert und ausgedruckt.

3.3 Psychopathologische Skalen

Zusätzlich zur Computer-basierten Testung wurde der psychopathologische Status der Patienten mittels folgender standardisierter Skalen erhoben: Clinical Global Impression-Scale (CGI)¹⁰ und Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)⁶⁸, die beide nach Befragen des Patienten durch den Untersucher bewertet wurden. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung mittels des vom Patienten selbst ausgefüllten Beck-Depressionsinventars (BDI)³⁸.

Die Ergebnisse von Patienten und gesunden Probanden wurden in einen für die Studie entworfenen Bogen eingetragen, in dem auch weitere Daten dokumentiert wurden. Dazu

zählten Studienname, Patienten- oder Probandennummer, Untersuchungsdatum, Geschlecht, Alter, Muttersprache, Händigkeit, eigene Bildungsjahre insgesamt, Art der besuchten Schule und Schuljahre im Speziellen, Bildungsjahre der Eltern, sofern sie von den Probanden erinnert wurden, ob es Zwillingsgeschwister gab und Komplikationen bei Geburt stattgefunden hatten. Jeder Teilnehmer füllte das Edinburgh Handedness Inventory aus, einen speziellen Fragebogen zur Händigkeit⁶⁷. In einem Abschnitt zur Suchtanamnese wurde festgehalten, ob eine Substanzabhängigkeit vorlag und um welche Substanz es sich gegebenenfalls handelte, Nikotin eingeschlossen. Die restlichen Angaben bezogen sich auf Patienten. Zur Krankheitsanamnese wurden Aufnahmedatum (oder das Datum der letzten Vorstellung bei ambulanten Patienten), das zur stationären Aufnahme geführte Syndrom und die aktuelle psychiatrische Hauptdiagnose mit Verschlüsselung nach ICD-10 oder DSM-IV und eventuellem Zusatz festgehalten. Des Weiteren wurden das Lebensalter beim Auftreten der ersten Symptome, die Art der Symptome, das Lebensalter bei der ersten stationären Aufnahme, die Dauer der Erkrankung in Jahren und die Anzahl der stationären psychiatrischen Voraufenthalte mit Datum des letzten Aufenthalts dokumentiert. Es wurde in Ersterkrankung, Rezidiv mit Medikation und Rezidiv ohne Medikation unterschieden. Die Krankheitsphase wurde als akut, subakut, chronisch, teilremittiert, remittiert oder sonstiges beurteilt. Aktuelle psychiatrische Nebendiagnosen mit Verschlüsselung wurden ebenfalls aufgelistet. Die Angaben zum aktuellen Status zum Zeitpunkt des Studienexperiments beinhalteten den Namen des behandelten Arztes, den Behandlungstag in der Klinik (oder die Zahl der Tage seit der letzten Untersuchung bei ambulanten Patienten) und die Medikation am Experimenttag. Diese wurde unterteilt in die Arzneimittelgruppen Neuroleptika, Akineton®/Biperiden, Antidepressiva, Benzodiazepine, Phasenprophylaktika, sonstige Psychopharmaka und sonstige Medikamente. Später wurden die Informationen zur Entlassung anhand der im Archiv gelagerten Patientenakten vervollständigt. Dokumentiert wurden die Dauer der Klinikbehandlung in Tagen, das Datum der Entlassung und die Krankheitsphase bei Entlassung, bei der zwischen vollremittiert, teilremittiert, chronisch-produktiv und chronisch-residual differenziert wurde. Darüber hinaus wurden die psychiatrischen Haupt- und Nebendiagnosen mit Verschlüsselung, die Medikation bei Entlassung und eine eventuelle Änderung der ursprünglichen Verdachtsdiagnose erfasst. Zudem war Raum für Kommentare über Besonderheiten im Verlauf der Untersuchung oder des Experiments vorhanden. Zu diesen zählten unter anderem störende Zwischenfälle, Unterbrechungen und Geräusche sowie Schwierigkeiten der Testpersonen beim Bearbeiten der Aufgaben oder eventuelle Verhaltensauffälligkeiten.

3.4 Statistische Analyse

Bei jedem Probanden wurden jeweils für die vier einzelnen Aufgaben die fehlenden, zu spät gegebenen und korrekten Antworten gezählt. So konnten die relativen richtigen Antworten in Prozent der insgesamt gegebenen Antworten berechnet werden. Diese wurden anschließend in eine SPSS-Datei (SPSS 11.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) eingegeben und nach den vier Aufgabentypen sowie nach Patienten- oder Kontrollgruppen sortiert. Für beide Testgruppen mit gleicher Fallzahl wurden der Levene Test der Varianzgleichheit und der ein- und zweiseitige T-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Der Levene Test bezeichnet einen Signifikanztest, der auf Gleichheit der Varianzen von zwei oder mehr Grundgesamtheiten prüft⁵⁰ (LEVENE, 1960). Der einseitige T-Test prüft anhand des Mittelwertes einer Stichprobe, ob der Mittelwert einer Grundgesamtheit einem vorgegebenen Wert entspricht. Hingegen prüft der zweiseitige T-Test anhand der Mittelwerte zweier Stichproben, ob die Mittelwerte zweier Grundgesamtheiten gleich sind¹² (BORTZ, 2005). Die Ergebnisse des einseitigen T-Tests wurden für multiples Testen Bonferroni-korrigiert. Sowohl für jeden Aufgabentyp als auch für die das „matching“ betreffenden Variablen Alter, Geschlecht, Bildungsjahre und -Stand wurden Mittelwert der korrekten Antworten, Standardabweichung, Standardfehler des Mittelwertes und Signifikanz ermittelt. Korrelationen nach Pearson (der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zweier Merkmale) wurden zwischen den einzelnen Testergebnissen, oben genannten Variablen, Stadium, Phase und Dauer der Krankheit zum Zeitpunkt des Experiments, Länge des Klinikaufenthaltes und Werten in den Psychopathologieskalen berechnet.

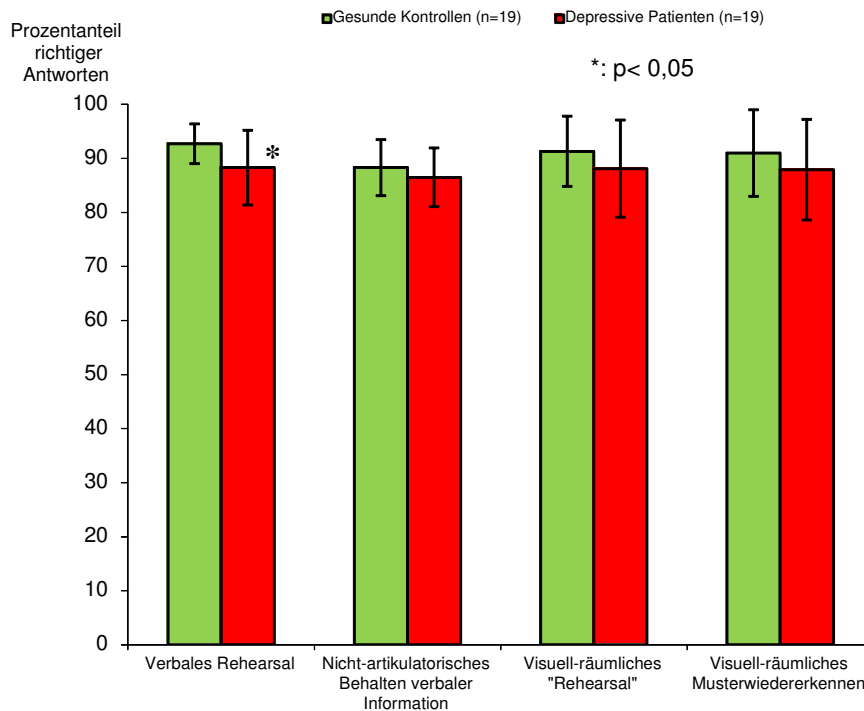
4 Ergebnisse

4.1 Testergebnisse im Gruppenvergleich

Generell lagen die Mittelwerte der Testergebnisse der depressiven Patienten in allen Aufgaben unter den Mittelwerten der gesunden Kontrollpersonen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht zu den Ergebnissen in den verschiedenen Aufgabentypen im Gruppenvergleich. Keine signifikanten Unterschiede wurden für die Bereiche der verbalen Suppression, des visuell-räumlichen Rehearsal und der visuell-räumlichen Suppression gefunden. In der Aufgabe zum artikulatorischen Rehearsal ergab der Vergleich der Mittelwerte der Patienten und der gesunden Probanden mittels zweiseitigen T-Tests einen p-Wert von 0,02. Aufgrund der A-priori-Hypothese aus der Literatur wurden die Ergebnisse der einseitigen T-Testung verwendet ($p = 0,01$). Nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen ergab sich bei der Aufgabe zum artikulatorischen Rehearsal ein p-Wert von 0,04. Die Testergebnisse der Patienten lagen bei einem statistischen Schwellenwert von 0,05 signifikant unter denen der gesunden Probanden. In den übrigen drei Aufgaben erreichten die p-Werte nicht das Niveau eines Trends (siehe Tabelle 2 und Abbildung 5).

Tabelle 2: Testergebnisse im Gruppenvergleich (einseitiger T-Test, Bonferroni-korrigiert)

Aufgabentyp	Gesunde Kontrollgruppe (n=19)		Depressive Patienten (n=19)		Signifikanz
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung	
Artikulatorisches Rehearsal	92,7	3,7	88,3	6,9	$p = 0,04$
Nicht-artikulatorisches Behalten verbaler Informationen	88,3	5,2	86,5	5,4	$p = 0,62$
Visuell-räumliches „Rehearsal“	91,3	6,5	88,1	9,0	$p = 0,44$
Visuell-räumliches Musterwiedererkennen	91,0	8,0	87,9	9,3	$p = 0,57$

Abbildung 5: Arbeitsgedächtnisleistungen von depressiven Patienten und Gesunden im Gruppenvergleich

4.2 Verteilung von Defiziten bei individuellen Patienten und gesunden Probanden

Betrachtete man die Testergebnisse einzelner Gesunder im Vergleich zu ihrer Gesamtgruppe ($n = 19$), lag bei keiner Kontrollperson das Testergebnis der Aufgabe zum verbalen Arbeitsgedächtnis unter single-task-Bedingungen unterhalb eines Wertes von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Gruppe (Mittelwert = 92,7; 1 Standardabweichung = 3,7). Gleiches galt für die Aufgabe unter artikulatorischer Suppression. In der Patientengruppe lagen für die verbale Aufgabe unter single-task-Bedingungen die Ergebnisse von sechs Patienten (entsprechend 31,6 %) unterhalb dieser Grenze von 85,3. Vier der sechs Patienten erzielten isoliert in dieser Aufgabe ein Ergebnis unterhalb eines Wertes von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der gesunden Probanden. Unter artikulatorischer Suppression wichen zwei Patienten (entsprechend 10,5 %) mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Gesunden ab. Diese beiden Patienten lagen in der verbalen Rehearsal-Aufgabe ebenfalls mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der gesunden Kontrollgruppe.

In der Aufgabe zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis zeigten innerhalb der Kontrollgruppe zwei Probanden unter single-task-Bedingungen Ergebnisse unter der Grenze von zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Gesamtgruppe, in der visuell-räumlichen Suppressionsaufgabe eine Person (entsprechend 5,3 %). In der Gruppe der Patienten lag das Ergebnis eines Teilnehmers in der Rehearsal-Aufgabe unterhalb der Grenze, unter Suppressionsbedingungen die Ergebnisse von zwei Personen (siehe Abbildungen 6 und 7a-d). In den Tabellen 7a-d sind die individuellen Einzelleistungen von Gesunden und Depressiven jeweils für die 4 Aufgabenbereiche dargestellt, zum einfacheren Vergleich wurden die jeweiligen Mittelwerte und Mittelwerte plus eine Standardabweichung respektive minus eine Standardabweichung eingefügt.

Abbildung 6: Individuelle Arbeitsgedächtnisleistungen von depressiven Patienten und Gesunden

Prozentanteil an
Gesunden bzw.
depressiven Patienten
mit Leistungseinbußen
von mehr als 2
Standardabweichungen

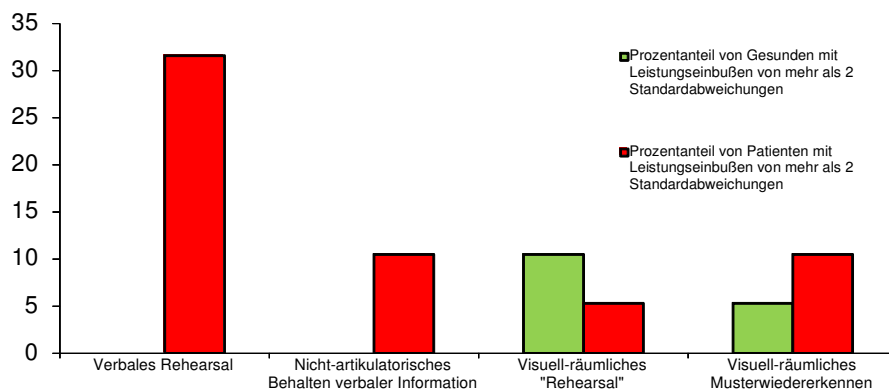


Abbildung 7a: Einzelleistungen im Vergleich (verbale Rehearsal-Aufgabe)

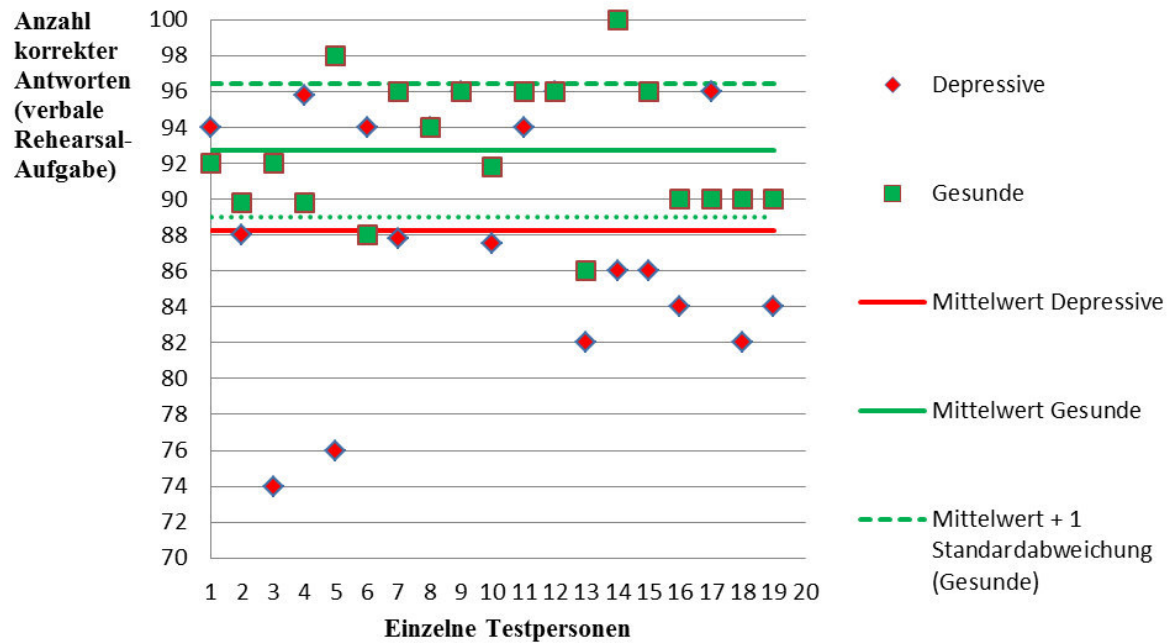


Abbildung 7b: Einzelleistungen im Vergleich (verbale Suppressionsaufgabe)

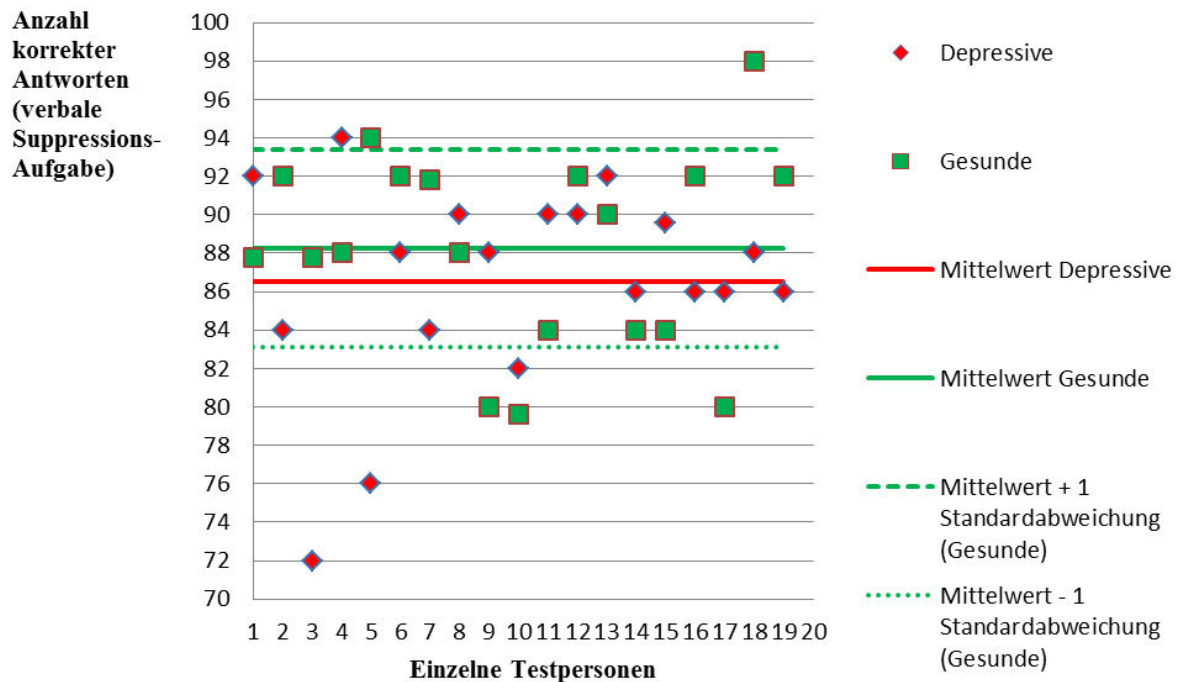


Abbildung 7c: Einzelleistungen im Vergleich (räumliche „Rehearsal“-Aufgabe)

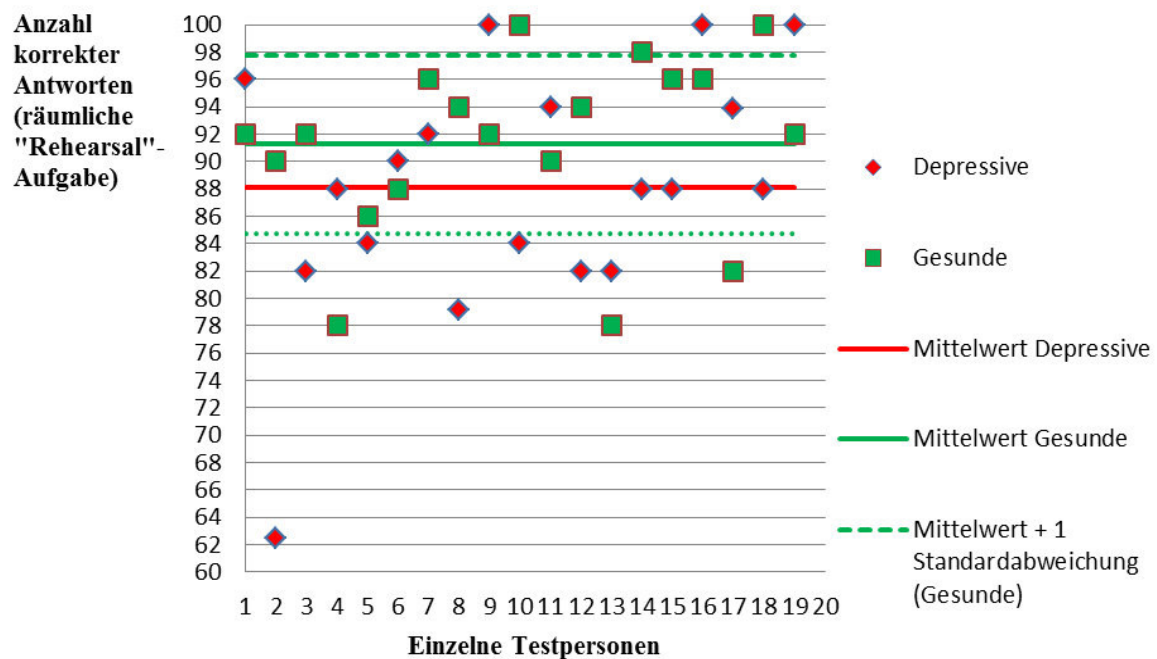
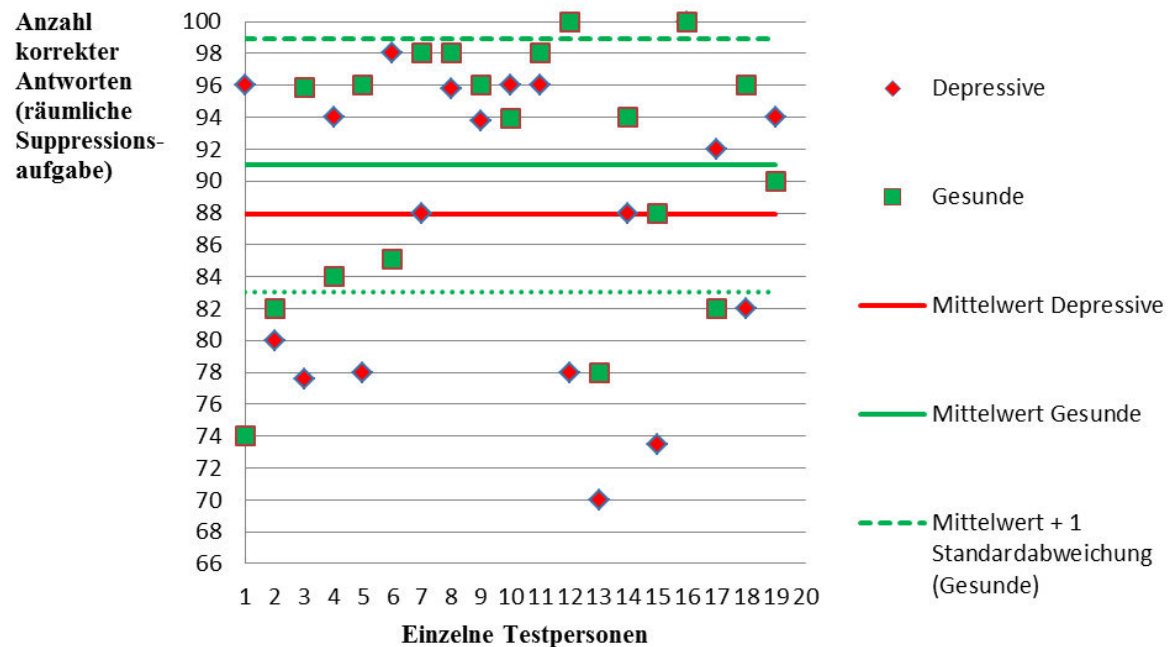


Abbildung 7d: Einzelleistungen im Vergleich (räumliche Suppressionsaufgabe)



4.3 Korrelation zwischen Testergebnissen und Psychopathologie

Zwischen den Testergebnissen der einzelnen Aufgabentypen und den bei den drei verwendeten Psychopathologieskalen ermittelten Scores ergab sich keine signifikante Korrelation. Die Korrelationswerte zwischen den Punktzahlen der Psychopathologieskalen und den Testergebnissen der verbalen Aufgaben lagen ausnahmslos im positiven Bereich. Bei den Aufgaben zum visuell-räumlichen Gedächtnis waren, bis auf den Korrelationswert zwischen dem CGI-Score und dem Testergebnis der visuell-räumlichen Suppressionsaufgabe, alle Werte im negativen Bereich (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Korrelation zwischen Psychopathologieskalen und Testergebnissen (angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson)

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht artikulatorisches Behalten verbaler Information	Visuell-räumliches „Rehearsal“	Visuell-räumliches Musterwiedererkennen
CGI-Score	0,267	0,206	-0,102	0,174
MADRS	0,371	0,367	-3,66	-0,012
BDI	0,099	0,207	-0,72	-0,090

4.4 Korrelation zwischen Testergebnissen und soziodemographischen Variablen

Zwischen dem Bildungsstand bzw. der Anzahl der Jahre von schulischer, akademischer und beruflicher Ausbildung und den Testergebnissen der verbalen Suppressionsaufgabe bestand eine signifikante positive Korrelation, ebenso zur visuell-räumlichen „Rehearsal“-Aufgabe. Für diese Korrelationen erreichten die Werte das Signifikanzniveau von $p = 0,05$. Die Korrelation zwischen der Anzahl der Bildungsjahre und der visuell-räumlichen „Rehearsal“-Aufgabe war darüber hinaus auf dem Niveau von $p = 0,01$ signifikant. Gleiches galt für die Korrelation zwischen dem Bildungsstand und der verbalen Suppressionsaufgabe (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation (nach Pearson) zwischen soziodemographischen Variablen und Testergebnissen

	Artikulatorisches Rehearsal	Nicht artikulatorisches Behalten verbaler Information	Visuell-räumliches „Rehearsal“	Visuell-räumliches Musterwiedererkennen
Alter	-0,245	0,070	0,150	-0,011
Bildungsjahre	0,206	0,325*	0,455**	0,281
Bildungsstand	0,284	0,421**	0,388*	0,296
*signifikant auf dem Niveau von 0,05; **signifikant auf dem Niveau von 0,01 (nominal)				

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Testergebnisse

Die wissenschaftliche Literatur weist zum Teil widersprüchliche Informationen zur Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit depressiver Störung auf. Zahlreiche Studien untersuchten allgemeine Gedächtnisleistungen einschließlich des Langzeitgedächtnisses und konzentrierten sich nicht explizit auf Leistungen des Arbeitsgedächtnisses. Viele bisher veröffentlichte Studien konnten keine signifikanten Arbeitsgedächtnisstörungen bei depressiven Patienten nachweisen^{8; 33; 59; 70} (BARCH, 2003; GRANT, 2001; PURCELL, 1997; SWEENEY, 2000). Da negative Ergebnisse häufig bei ambulanten Patienten mit milden bis moderaten depressiven Störungen beobachtet wurden, könnte es möglich sein, dass Arbeitsgedächtnisstörungen vom Schweregrad der Symptomausprägung abhängen und daher nur bei Patienten mit einer schweren depressiven Störung festgestellt werden können⁵ (AUSTIN, 1999). In einer Studie von 2009 postulierten HINKELMANN und Mitarbeiter, dass Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Depression ohne Medikation beeinträchtigt sein können⁴⁰.

Arbeitsgedächtnisleistungen wurden häufig mittels neuropsychologischer Tests untersucht, bei denen sich sowohl im verbalen als auch im visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis Störungen zeigten^{5; 30; 32; 80} (FRITH et al., 1983; WOLFE et al., 1987; GOLINKOFF und SWEENEY, 1989; AUSTIN et al., 1999). Ein Teil der bisherigen Studien konnte Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisleistung von depressiven Patienten feststellen, die im Wiedererkennen von verbalem Material angesiedelt waren. Beispielsweise entdeckten BROWN und seine Mitarbeiter 1958 bei Patienten mit einer Depression auffällige Schwächen in der Brown-Peterson-Aufgabe, in der sich die Probanden drei Buchstaben merken und währenddessen rückwärts zählen sollten¹⁵. Die Arbeitsgruppe von FOSSATI (2002) zeigte Defizite im Abrufen und Wiedererkennen verbaler Informationen auf²⁸. Schwächen im Wiedererkennen von Wörtern bestätigten auch BALDWIN et al. (2004), wobei sie vor allem Patienten untersuchten, bei denen eine Antidepressivum-Monotherapie versagt hatte⁷. Einige der früheren Studien fanden heraus, dass depressive Patienten vor allem bei Aufgabenstellungen, die komplexere Arbeitsgedächtnisleistungen oder zusätzliche exekutive Funktionen voraussetzten, schlechtere Ergebnisse erzielten. Beispiele hierfür waren GRANT und Mitarbeiter (2001), die den Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) als Instrument einsetzten³³, sowie TAVARES (2007) mit der Cambridge Automated Neuropsychological

Test Battery (CANTAB-Testbatterie)⁷² oder HUTTON (2006) mit der „Antisaccade“-Aufgabe⁴³. DIETRICH et al. fanden 2000 bei depressiven Patienten einen reduzierten „Alt-Neu-Effekt“ in Wortwiedererkennungsaufgaben²⁰. Sie untersuchten sogenannte ereigniskorrelierte Gehirnpotentiale (englisch: „event-related brain potentials“, kurz ERPs) von nicht medikamentös behandelten depressiven Patienten und Kontrollpersonen. Unter dem „Alt-Neu-Effekt“ verstanden sie die deutlich positiveren Wellenverläufe der Gehirnantworten beim Wiedererkennen wiederholt dargebotener Items. Depressive Patienten erzielten schlechtere Leistungen beim Wiedererkennen und wiesen keinen „Alt-Neu-Effekt“ auf. Die Arbeitsgruppe schloss von einem reduzierten „Alt-Neu-Effekt“ bei Patienten mit einer depressiven Störung auf eine reduzierte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses²⁰.

Einige Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Beeinflussung der Testleistung in Gedächtnisaufgaben durch Ablenkung oder emotionale Faktoren: LANDRO et al. beispielsweise untersuchten 2001 gesunde Probanden und depressive Patienten hinsichtlich motorischer Funktion, selektiver Aufmerksamkeit, mentaler Flexibilität, visuo-motorischer Leistungen, Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisfunktionen, verbaler und nonverbaler Langzeitgedächtnisleistungen, Wortflüssigkeit und visuell-räumlicher Funktionen⁴⁹. Depressive Patienten erzielten allgemein schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu Gesunden. Insbesondere wiesen sie signifikant schlechtere Leistungen bei Aufgaben zur selektiven Aufmerksamkeit, zum verbalen Arbeits- und Langzeitgedächtnis sowie zur Wortflüssigkeit auf. Die Untersuchungsergebnisse waren vereinbar mit der Hypothese, dass es eine global-diffuse Beeinträchtigung der Gehirnfunktionen, insbesondere mit Beteiligung der Frontalregion, bei Patienten mit einer Major Depression gibt. Sie vermuteten die Ursache der festgestellten Beeinträchtigungen des verbalen Langzeitgedächtnisses in der nachgewiesenen Störung des verbalen Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisses und einer damit verbundenen Störung bereits bei der Speicherung neuer verbaler Informationen, bevor diese im Langzeitgedächtnis verankert werden könnten.

Andere Studien zeigten Schwächen depressiver Patienten im California Verbal Learning Test (CVLT)⁴⁷ (KING et al., 1998) oder in Aufgaben mit gleichzeitigem Rückwärtszählen (digits backwards). WEINGARTNER et al. schlossen von ihren Testergebnissen 1981 auf eine veränderte semantische Kodierungsstrategie⁷⁴. Auch DEIJEN et al. (1993) entdeckten Defizite bei verbalen Wiedererkennungsaufgaben. Sie untersuchten aber insbesondere die Abhängigkeit schlechterer Leistungen vom Ausmaß der erforderlichen Anstrengung beim

Lösen von solchen Aufgaben, die spezielle komplexe kognitive Verarbeitungsprozesse voraussetzten, im Vergleich zu sogenannten „effortless tasks“¹⁹.

Es gab auch Arbeitsgruppen, die dagegen keine Einschränkungen im verbalen Arbeitsgedächtnis nachweisen konnten^{16; 26; 29}, wie die Gruppen um ELDERKIN-THOMPSON (2003), FRIEDMAN (1964) oder CAINE (1981). Stattdessen postulierten FRIEDMAN und seine Mitarbeiter (1964) Defizite im visuell-räumlichen Bereich in Abhängigkeit vom Anteil der in der Aufgabe vorkommenden Neugedächtnisinformationen²⁹. Ähnliches berichteten RICHARDS et al.⁶⁴ (1989) sowie ELLIOTT et al.²⁷ (1996). In einer Studie von BEATS et al. (1996), bei der Subtests der Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) verwendet wurden, waren die Testergebnisse von Patienten mit der Diagnose einer Depression hinsichtlich der untersuchten visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisfunktionen schlechter als die Leistungen gesunder Kontrollpersonen⁹.

Es ließen sich kaum Studien finden, die gezielt die verschiedenen Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses im Einzelnen und bei denselben Probanden untersuchten, um Rückschlüsse auf eventuelle Störungen der funktionellen Integrität der entsprechenden neuronalen Netzwerke zu ziehen. Die widersprüchliche Datenlage bisher veröffentlichter Studien könnte zu einem gewissen Grad auf methodische Vorgehensweisen bei deren Durchführung zurückzuführen sein. Somit könnte ein mögliches Problem bei bisherigen Studien zu Störungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen depressiver Patienten in deren mangelnder Prozessspezifität liegen. Das bedeutet, die Aufgabenstellungen waren zum Teil nicht auf die spezifischen kognitiven Subprozesse ausgerichtet, welche, zusammen genommen, die komplexe Architektur des menschlichen Arbeitsgedächtnisses ergeben.

Mit der vorliegenden Studie bemühten wir uns um höhere Prozessspezifität und wendeten Aufgabenstellungen an, die der experimentellen Psychologie entlehnt wurden, um gezielt die Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses zu untersuchen. Aufgrund der bisherigen Datenlage erwarteten wir bei Patienten mit der Diagnose einer depressiven Episode am ehesten eine reduzierte Leistung beim Aufrechterhalten verbalen Informationsmaterials im Arbeitsgedächtnis. In der vorliegenden Arbeit wurden Aufgaben sowohl zum verbalen als auch zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis unter jeweils verschiedenen Testbedingungen gestellt, unter Anwendung des „Rehearsal“-Mechanismus (single-task) und unter Suppression. Ergo wurden mehrere Subkomponenten des Arbeitsgedächtnisses bei *denselben*

Personen untersucht. Andernfalls hätten mögliche unterschiedliche Testresultate im verbalen beziehungsweise visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis auf unterschiedliche Stichproben zurückgeführt werden können. Im Gegensatz zu vielen vorangegangenen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit auch speziell der Mechanismus der Aufrechterhaltung von Informationen im Arbeitsgedächtnis untersucht. Auf Mechanismen zur Manipulation an Informationen im Arbeitsgedächtnis oder zum Erneuern („Updaten“) von Arbeitsgedächtnisinformationen wurde bewusst verzichtet, um durch dieses prozessspezifische Paradigma die möglichen Defizite der depressiven Patienten dann auch einer Dysfunktion in den entsprechenden neuronalen Netzwerken zuordnen zu können.

Mit Hilfe der gewählten Aufgabenstellungen konnten selektive und spezifische Dysfunktionen des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus des verbalen Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit einer depressiven Störung nachgewiesen werden, in denen sich diese signifikant von Gesunden unterschieden: Wenn in der Aufgabenstellung die Verwendung des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus verlangt wurde, schnitten die Patienten signifikant schlechter ab als die gesunde Kontrollgruppe ($p = 0,04$ nach Bonferroni-Korrektur). Als Ausdruck des bekannten Effekts artikulatorischer Suppression war die Anzahl der korrekten Antworten sowohl bei den Patienten als auch bei den gesunden Probanden unter Suppressionsbedingungen erwartungsgemäß geringer als unter Verwendung des Rehearsal-Mechanismus. Unter Suppressionsbedingungen konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen ($p = 0,62$). Wählte man als Grenze zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der gesunden Probanden, so lagen in der verbalen Rehearsal-Aufgabe die Ergebnisse von sechs Patienten (entsprechend 31,6 %) unterhalb dieses Bereiches, wobei vier dieser Patienten ein isoliertes Defizit unter diesen Bedingungen (unter Anwendung des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus) aufwiesen. Zum Vergleich: Keiner der Gesunden erzielte bei dieser Aufgabe ein Ergebnis unterhalb dieser Grenze.

Hiermit wurden die Ergebnisse verschiedener Studien zum verbalen Gedächtnis bei Depressiven bestätigt, die Defizite im Abrufen und Wiedererkennen von verbalem Material identifizierten, beispielsweise GAINOTTI und MARRA³¹, die eine Verzögerung im Abrufen und Wiedererkennen gerade gelernter Worte beobachteten, oder BROWN et al. (1994) beim Erlernen und Wiedergeben von Wortlisten¹⁴. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind auch vereinbar mit früheren Berichten über eine Störung der Wortflüssigkeit bei Patienten mit einer depressiven Störung^{39; 60; 61} (HENRY, 2005; RAVNKILDE, 2002), nachdem fMRI-Studien zumindest teilweise Überlappungen der neuroanatomischen Netzwerke, die dem

artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus des verbalen Arbeitsgedächtnisses und der Wortflüssigkeit unterliegen, gezeigt haben.

In vorangegangenen funktionell-bildgebenden Studien der Arbeitsgruppe um GRUBER wurden mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Testbedingungen und Aufgabenstellungen angewandt, um die jeweils aktiven Gehirnregionen zu identifizieren. Daher konnte das in der vorliegenden Studie identifizierte isolierte Defizit bei depressiven Patienten im verbalen Rehearsal-Mechanismus dem entsprechenden neuronalen Netzwerk zugeordnet werden. Das signifikant schlechtere Ergebnis in der Aufgabe zum artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus deutet somit auf eine spezifische Störung der funktionellen Integrität des diesem Mechanismus zugeordneten neuronalen Netzwerkes hin. Dieses ist prämotorisch-parietal in der linken Hemisphäre lokalisiert und beinhaltet das Broca-Areal und den Gyrus praecentralis³⁷ (GRUBER, VON CRAMON, 2003; siehe Abbildung 2).

Die Bearbeitung von Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit bewirkt Aktivierungen in einem breiteren und bilateral lokalisierten Netzwerk, das auch die posterioren Anteile des frontalen Kortex einschließlich der Brodmann-Areale 44 und 45 und insbesondere der Broca-Region betrifft^{1; 60; 61} (AMUNTS, 2004; RAVNKILDE, 2002). Sowohl bei akut depressiven als auch bei remittierten Patienten wurden in fMRI-Studien veränderte Gehirnaktivierungen während der Bearbeitung von Aufgaben zur Wortflüssigkeit beobachtet^{53; 54} (OKADA, 2003, 2009). Zusammengefasst weisen diese Studien darauf hin, dass eine Dysfunktion des linkshemisphärisch lokalisierten neuronalen Netzwerkes, das dem verbalen Rehearsal-Mechanismus zugeordnet wird, sowohl an den kognitiven Beeinträchtigungen bei depressiven Patienten als auch an der Pathophysiologie der depressiven Störung beteiligt ist.

Signifikante Defizite im visuellen Arbeitsgedächtnis konnten wir nicht replizieren. In unserer Studie unterschieden sich die Patienten in den visuell-räumlichen Aufgaben nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe. Es spielte auch keine Rolle, welcher Merkmechanismus angewandt wurde, die Testergebnisse wichen weder unter Rehearsal- noch unter Suppressionsbedingungen signifikant ab.

Abschließend erscheint es sinnvoll und bezüglich der unmittelbaren klinischen Relevanz notwendig, bei Patienten mit einer depressiven Episode direkte funktionelle bildgebende Untersuchungen durchzuführen, um mehr über die pathophysiologischen Veränderungen zu

erfahren, welche den in der vorliegenden Studie festgestellten Störungen des artikulatorischen Rehearsal-Mechanismus zugrunde liegen.

Es ergab sich bei der Planung der Versuchsdurchführung die Frage, ob es für die Testleistung eine entscheidende Rolle spielen könnte, welche Aufgaben am Anfang oder am Ende der Untersuchung gestellt werden, ob es also mögliche Reihenfolgeeffekte geben könnte. Es wäre denkbar, dass die Aufmerksamkeitsspanne mit der Zeit nachlässt, wodurch die Leistungen in den jeweils zuletzt bearbeiteten Aufgaben schlechter ausfallen könnten. Andererseits könnte sich aber auch mit der Zeit ein Trainingseffekt einstellen, der die Ergebnisse später durchgeführter Aufgaben positiv beeinflussen könnte. Man hätte mehrere Sitzungen mit jeweils nur einer Aufgabenstellung durchführen können. Dies hätte für die Studienteilnehmer jedoch zur Folge gehabt, dass sie sich für mehrere Untersuchungstermine hätten Zeit nehmen beziehungsweise den Weg zum Studienort in Kauf nehmen müssen. Dies wiederum hätte möglicherweise eine höhere Ablehnungs- oder Abbruchrate nach sich gezogen. Zudem wäre es schwierig gewesen, exakt gleiche Rahmenbedingungen wie Tageszeit oder andere äußere Einflussvariablen zu schaffen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Stattdessen wurde in unserer Studie die Reihenfolge, in welcher die gestellten Aufgaben zu bearbeiten waren, pseudorandomisiert im Sinne eines Computerbalancings. Dadurch wurden die beschriebenen möglichen Schwierigkeiten reduziert und es wurde für den Gesamtgruppenvergleich hinsichtlich des Einflusses möglicher Trainingseffekte oder nachlassender Aufmerksamkeit kontrolliert.

In weiteren Studien müssten die Testergebnisse auch mit anderen Patientengruppen, z.B. mit Patienten, die an einer bipolaren Störung, Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung leiden, verglichen werden. Ziel solcher Studien wäre es nachzuweisen, ob derartige Defizite allgemein bei psychiatrischen Erkrankungen vorliegen oder ein für eine bestimmte Diagnose typisches Erscheinungsbild darstellen und gegebenenfalls in Zukunft als Kriterium bei der Diagnosestellung eingesetzt werden könnten. Ein weiterer Ansatzpunkt künftiger Untersuchungen könnte der Einfluss von Medikamenten oder beispielsweise Nikotin auf die Testleistung sein. Ebenso sollten dieselben Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien im Sinne von Longitudinalstudien wiederholt getestet werden, um die Stabilität von Arbeitsgedächtnisfunktionen zu untersuchen und um festzustellen, ob eine Besserung oder Verschlechterung der Symptomatik bei derselben Person auch zu einer veränderten Testleistung führt, beziehungsweise ob ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Symptomausprägung zu beobachten ist. Hierauf wird auch im folgenden Abschnitt

eingegangen werden. Interessant wäre auch eine erneute Testung nach Remission mit der Frage, ob die Testergebnisse dann denen von gesunden Kontrollpersonen entsprächen oder eine schlechtere Testleistung auch nach Remission persistierte. In den einzelnen Testungen dieser Studie erhielten die Teilnehmer nach einem getätigten Tastendruck kein Feedback und somit keine Belohnung einer korrekten Antwort. In weiteren Untersuchungen könnte man durch Einbau eines solchen Feedbacks feststellen, ob positive Rückmeldungen über eine Beeinflussung der Motivation der Probanden zu einer Verbesserung der Leistung oder negative Rückmeldungen zu einer Verschlechterung führen können.

5.2 Diskussion der fehlenden Korrelation der Arbeitsgedächtnisleistung mit der Psychopathologie

Um den aktuellen Schweregrad der Symptomausprägung zum Zeitpunkt der Durchführung des Experiments festzuhalten, wurden in der vorliegenden Arbeit drei standardisierte Psychopathologieskalen verwendet (CGI, MADRS und BDI). Eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Symptomatik und der gelieferten Testleistung konnte nicht ermittelt werden. Das könnte beispielsweise daran liegen, dass absichtlich mehrere Doktoranden an der Durchführung des Experiments beteiligt waren und den Patienten zufällig zugeordnet wurden, um Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Probandengruppen von möglichen Versuchsleitereinflüssen zu befreien. Allerdings könnten sich die subjektiven Einschätzungen des Schweregrades einer Depression unterscheiden, mit anderen Worten hätte die Schwere der Symptomatik eines Patienten von zwei Doktoranden unter Umständen unterschiedlich bewertet werden können. Um diesen Effekt zu reduzieren, wurden innerhalb der Arbeitsgruppen-Treffen gemeinsame Rater-Trainings durchgeführt.

Bei der fehlenden Korrelation des BDI mit den Testergebnissen ist zudem zu bedenken, dass diese Psychopathologieskala von den Studienteilnehmern selbst ausgefüllt wurde. Einige Fragen berührten Themen, die von den Patienten möglicherweise als unangenehm empfunden wurden, sodass sie bei der Beantwortung trotz ausführlicher Aufklärung über ihre Anonymität unter Umständen die in ihren Augen scheinbar harmlosere Antwortmöglichkeit bevorzugt haben könnten.

Andererseits könnte die fehlende Korrelation zwischen der Psychopathologie und den Testergebnissen auch ein Indikator dafür sein, dass die Testleistung nicht von der aktuellen Symptomausprägung abhängt, sondern generell beim Vorliegen einer Depression im

Vergleich zu Gesunden abnimmt. Dies könnte damit also ein möglicher Hinweis auf einen sogenannten trait-versus-state-Charakter der festgestellten Arbeitsgedächtnisstörungen sein. Um diese Fragestellung näher untersuchen zu können, müsste ein Patient mehrmals und in verschiedenen Krankheitsstadien am Experiment teilnehmen.

5.3 Ausblick

Neben den bereits im vorangegangenen Abschnitt aufgeführten Ansatzpunkten für zukünftige Studien könnte außerdem in nachfolgenden Studien untersucht werden, ob das Manifestationsalter der Erkrankung, die Anzahl der Rezidive oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie eine ambulante oder stationäre Behandlung Einfluss auf die Testleistung haben. Untersuchungen nicht betroffener Verwandter ersten Grades eines Patienten mit einer depressiven Störung könnten Aufschlüsse darüber geben, ob die beobachteten Störungen von Arbeitsgedächtnisfunktionen einen angeborenen oder genetisch unabhängigen Phänotyp der depressiven Störung darstellen. Der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die Testleistung generell, aber auch der möglicherweise unterschiedliche Effekt durch Medikamente mit verschiedenen Wirkprinzipien (beispielsweise durch unterschiedliche Rezeptorprofile, antriebssteigernde oder –hemmende Effekte etc.) wäre in der Zukunft zu untersuchen. Interessant wäre auch die Überlegung, ob Patienten mit formalen oder inhaltlichen Denkstörungen im Vergleich zu Patienten ohne derartige Denkstörungen schlechtere Testergebnisse erzielen. Langfristiges Ziel derartiger Studien könnte die Etablierung dieses und anderer neuropsychologischer Testverfahren in der Diagnostik depressiver Störungen sein. Sollte sich in weiteren Untersuchungen zeigen, dass depressive Patienten mit Besserung der Symptomatik auch bessere Werte in dem hier beschriebenen Testverfahren erzielen, könnte dieses Verfahren auch als Methode zur Verlaufskontrolle und möglicherweise zur Überprüfung der Therapieeffektivität zum Einsatz kommen.

Im klinischen Alltag zeigt sich häufig, dass depressive Patienten Informationen, die in ärztlichen Aufklärungsgesprächen vermittelt werden, nicht oder nur teilweise aufnehmen und speichern. Werden die Patienten in den darauffolgenden Tagen auf die übermittelte Information angesprochen oder mit einem entsprechenden Sachverhalt konfrontiert, kommt es nicht selten vor, dass sie sich daran nicht mehr erinnern oder nur noch Teilinformationen präsent sind. Diese Problematik wird auch in der Verhaltenstherapie beobachtet. Selbst eine

Wiederholung der Thematik in weiteren Gesprächen ist bei depressiven Patienten häufig nicht ausreichend, um das Wiedererkennen oder gar den freien Abruf der vermittelten Information zu erreichen. Die vorliegende Arbeit liefert für diese Problematik eine Erklärung auf der Ebene der Arbeitsgedächtnisfunktionen: Verbal vermittelte und akustisch wahrgenommene Informationen werden aufgrund der Dysfunktion des entsprechenden neuronalen Netzwerks nicht vollständig gespeichert und erinnert, wenn sie nicht über längere Zeit ausreichend häufig wiederholt wurden. Bildet sich die depressive Symptomatik zurück, gelingt die Informationsvermittlung leichter, die Patienten erkennen bereits vermittelte Inhalte der ärztlichen und psychotherapeutischen Einzelgespräche sowie der psychoedukativen Gruppentherapie schließlich wieder. Mit dem Rückgang der depressiven Symptome tritt offenbar auch eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisfunktionen ein. Hierdurch ergeben sich wegweisende Empfehlungen für die Gesprächsführung und die kognitive Verhaltenstherapie bei Patienten mit depressiven Störungen. Insbesondere bei schwerer Symptomausprägung bedarf es der Aufteilung in überschaubare Informationspakete und der häufigen Wiederholung wichtiger Gesprächsinhalte. Auch nach Besserung der depressiven Symptomatik sollten bereits mehrmals besprochene Inhalte nochmals wiederholt werden, bis Informationsabspeicherung, Abruf oder Wiedererkennen dieser Inhalte ausreichend möglich werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, et al. (2004) Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* 22:42-56
2. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J, Merali Z (1999) Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry* 4:182-188
3. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR)
4. Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225:82-90
5. Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, et al. (1999) Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 29:73-85
6. Baddeley AD, Hitch GJ (2000) Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *J Exp Child Psychol* 77:128-137
7. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, Sutcliffe C, Thacker N, Scott M, et al. (2004) Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychol Med* 34:125-136
8. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ (2003) Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 53:376-384
9. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R (1996) Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 26:591-603
10. Beneke M, Rasmus W (1992) "Clinical Global Impressions" (ECDEU): some critical comments. *Pharmacopsychiatry* 25:171-176
11. Benkert O, Hippus H (eds) (2013) *Kompodium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 9th ed. Springer, Berlin Heidelberg New York
12. Bortz J (2005) *Statistik: Für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6th ed. Springer, Berlin Heidelberg New York
13. Brown GW, Harris TO (2008) Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 111:1-12
14. Brown RG, Scott LC, Bench CJ, Dolan RJ (1994) Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychol Med* 24:829-847

15. Brown VR, Gorfain DS (2004) A new look at recognition in the Brown-Peterson distractor paradigm: toward the application of new methodology to unsolved problems of recognition memory. *Mem Cognit* 32:674-685
16. Caine ED (1981) Pseudodementia. Current concepts and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 38:1359-1364
17. Case R, Kurland, D., Goldberg, J. (1982) Operational efficiency and the growth of short-term memory span. *Journal of Experimental Child Psychology* 33:386-404
18. Daneman M, Carpenter, PA. (1983) Individual differences in integrating information between and within sentences. *Journal of Experimental Psychology* Vol 9:561-584
19. Deijen JB, Orlebeke JF, Rijdsdijk FV (1993) Effect of depression on psychomotor skills, eye movements and recognition-memory. *J Affect Disord* 29:33-40
20. Dietrich DE, Emrich HM, Waller C, Wieringa BM, Johannes S, Munte TF (2000) Emotion/cognition-coupling in word recognition memory of depressive patients: an event-related potential study. *Psychiatry Res* 96:15-29
21. Mombour W, Dilling H, Schmidt M, Schulte-Markwort E (eds) (2004) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. 5th ed. Hans Huber, Bern
22. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME (2002) Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:527-544
23. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME (2002) Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 71:431-447
24. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12:3628-3641
25. Ebert D (2011) *Psychiatrie systematisch*. 8th ed. Uni-Med, Bremen
26. Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Dunkin JJ, Mintz J, Moberg PJ, et al. (2003) Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol* 18:529-549
27. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES (1996) Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 26:975-989
28. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF (2002) Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J Affect Disord* 68:261-271
29. Friedman AS (1964) Minimal effects of severe depression on cognitive functioning. *J Abnorm Psychol* 69:237-243

30. Frith CD, Stevens M, Johnstone EC, Deakin JF, Lawler P, Crow TJ (1983) Effects of ECT and depression on various aspects of memory. *Br J Psychiatry* 142:610-617
31. Gainotti G, Marra C (1994) Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 16:65-78
32. Golinkoff M, Sweeney JA (1989) Cognitive impairments in depression. *J Affect Disord* 17:105-112
33. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA (2001) Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry* 50:35-43
34. Gruber O (2001) Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb Cortex* 11:1047-1055
35. Gruber O, Goschke T (2004) Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)* 115:105-121
36. Gruber O, von Cramon DY (2001) Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 297:29-32
37. Gruber O, von Cramon DY (2003) The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage* 19:797-809
38. Hautzinger M (1991) [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt* 62:689-696
39. Henry J, Crawford JR (2005) A meta-analytic review of verbal fluency deficits in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 27:78-101
40. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, et al. (2009) Cognitive impairment in major depression: association with salivary cortisol. *Biol Psychiatry* 66:879-885
41. Hofmann PJ, Nutting DO, Kotter MR, Herzog G (2001) The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in agoraphobia, panic disorder, major depression and normal controls. *J Affect Disord* 66:75-77
42. Holsboer F, Ising M (2008) Central CRH system in depression and anxiety--evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 583:350-357
43. Hutton SB, Ettinger U (2006) The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 43:302-313

44. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, et al. (2004) Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 34:597-611
45. Just MA, Carpenter PA (1992) A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. *Psychol Rev* 99:122-149
46. Kessler D, Bennewith O, Lewis G, Sharp D (2002) Detection of depression and anxiety in primary care: follow up study. *BMJ* 325:1016-1017
47. King DA, Cox C, Lyness JM, Conwell Y, Caine ED (1998) Quantitative and qualitative differences in the verbal learning performance of elderly depressives and healthy controls. *J Int Neuropsychol Soc* 4:115-126
48. Kumar A, Gupta RC, Albert Thomas M, Alger J, Wyckoff N, Hwang S (2004) Biophysical changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer. *Psychiatry Res* 130:131-140
49. Landro NI, Stiles TC, Sletvold H (2001) Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14:233-240
50. Levene H (1960) *Contributions to Probability and Statistics: Essays in Honor of Harold Hotelling*. Stanford University Press, California
51. Malynn S, Campos-Torres A, Moynagh P, Haase J (2013) The pro-inflammatory cytokine TNF-alpha regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes. *Neurochem Res* 38:694-704
52. Nowak G (1998) Alterations in zinc homeostasis in depression and antidepressant therapy. *Pol J Pharmacol* 50:1-4
53. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N (2003) Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47:21-26
54. Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, Ueda K, Takami H, Yamawaki S (2009) Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 63:423-425
55. Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998) Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13290-13295
56. Oudega ML, van Exel E, Wattjes MP, Comijs HC, Scheltens P, Barkhof F, et al. (2011) White matter hyperintensities, medial temporal lobe atrophy, cortical atrophy, and response to electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *J Clin Psychiatry* 72:104-112

- 57.Pariante CM, Miller AH (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49:391-404
- 58.Post RM (2002) Do the epilepsies, pain syndromes, and affective disorders share common kindling-like mechanisms? *Epilepsy Res* 50:203-219
- 59.Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C (1997) Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 27:1277-1285
- 60.Ravnikilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R (2002) Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol* 43:239-251
- 61.Ravnikilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A (2002) Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 24:534-547
- 62.Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC (2007) Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 151:179-188
- 63.Ressler KJ, Nemeroff CB (2000) Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 12 Suppl 1:2-19
- 64.Richards PM, Ruff RM (1989) Motivational effects on neuropsychological functioning: comparison of depressed versus nondepressed individuals. *J Consult Clin Psychol* 57:396-402
- 65.Salthouse TA (1990) Influence of experience on age differences in cognitive functioning. *Hum Factors* 32:551-569
- 66.Salthouse TA, Legg S, Palmon R, Mitchell D (1990) Memory factors in age-related differences in simple reasoning. *Psychol Aging* 5:9-15
- 67.Santos IS, Matijasevich A, Tavares BF, da Cruz Lima AC, Riegel RE, Lopes BC (2007) Comparing validity of Edinburgh scale and SRQ20 in screening for post-partum depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3:18
- 68.Schmidtke A, Fleckenstein P, Moises W, Beckmann H (1988) [Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 139:51-65
- 69.Seripa D, Panza F, D'Onofrio G, Paroni G, Bizzarro A, Fontana A, et al. (2013) The serotonin transporter gene locus in late-life major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 21:67-77
- 70.Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000) Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 48:674-684

71. Tariverdian G, Buselmaier W (eds) (2007) *Humangenetik*. 3rd ed. Springer, Berlin Heidelberg New York
72. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ (2007) Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 62:917-924
73. Vertes RP (2006) Interactions among the medial prefrontal cortex, hippocampus and midline thalamus in emotional and cognitive processing in the rat. *Neuroscience* 142:1-20
74. Weingartner H, Cohen RM, Murphy DL, Martello J, Gerdt C (1981) Cognitive processes in depression. *Arch Gen Psychiatry* 38:42-47
75. Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L (1999) Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma levels in mood disorder patients with a recent suicide attempt. *Eur Neuropsychopharmacol* 9:205-211
76. Wichers M, Maes M (2002) The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 5:375-388
77. Wichers MC, Maes M (2004) The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 29:11-17
78. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:655-679
79. Wittchen HU, Hoyer J (eds) (2006) *Klinische Psychologie und Psychotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
80. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D (1987) Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 13:83-92

7 Publikationen und Dank

7.1 Publikationen

GRUBER O, ZILLES D, KENNEL J, GRUBER E, FALKAI P (2011) A systematic experimental neuropsychological investigation of the functional integrity of working memory circuits in major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261: 179-184

Die Ergebnisse der Studie wurden darüber hinaus in München im Oktober 2005 auf dem Kongress der AGNP, der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, in Form eines Posters mit dem Titel „Experimental neuropsychological investigation of neural network dysfunctions in major depression“ vorgestellt, das Abstract wurde im *Journal Pharmacopsychiatry* 38 (5):253 veröffentlicht.

7.2 Dank

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Oliver Gruber für die umfassende Betreuung und die Bereitstellung der erforderlichen Mittel, ebenso Frau Dr. med. Eva Gruber, die maßgeblich an der Organisation und Koordination des Projektes beteiligt und für die Auswahl und Zuteilung der Patienten zuständig war, und Herrn Prof. Dr. med. Matthias Riemenschneider für die Unterstützung und zeitliche Ermöglichung der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit. Außerdem danke ich allen Studienteilnehmern und Mitarbeitern des Universitätsklinikums sowie den anderen Doktoranden des Imaging-Labors. Des Weiteren möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, und Athanasios Tzavaras für die Geduld und Unterstützung während der Erstellung der Dissertation und die Korrekturen.

Kaiserslautern, im Mai 2014

Abkürzungsverzeichnis, alphabetisch

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon oder Vasopressin
APA	American Psychiatric Association
BDI	Beck-Depressionsinventar
CANTAB	Cambridge Automated Neuropsychological Test-Battery
cCT	cranielle Computertomographie
CGI	Clinical Global Impression-Scale
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CVLT	California-Verbal-Learning-Test
DA	Dopamin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ERP	event-related (brain) potentials
ERTS	Experimental Run-Time System
fMRI	funktionelles Magnetresonanztomographie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
kHz	kilo-Hertz
MADRS	Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale
MAOH	Monoaminoxidasehemmer
MHPG	3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol
MRI	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
NDRI	kombinierter selektiver Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PID	Probandenidentifikationsnummer
SNRI	kombinierter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
T3	Triiodthyronin
T4	Tetraiodthyronin oder Thyroxin
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon oder Thyreoliberin
TSH	Thyreostimulierendes Hormon oder Thyreotropin
WCST	Wisconsin-Card-Sorting-Test
WHO	World Health Organisation
WMH	White matter hyperintensity
ZNS	zentrales Nervensystem

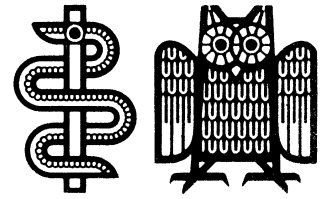
UNIVERSITÄTSKLINIKEN DES SAARLANDES

Nervenklinik und Poliklinik
Psychiatrie und Psychotherapie

66421 Homburg/Saar

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. P. Falkai



Information für Studienteilnehmer

Studie zu Kurzzeitgedächtnisfunktionen bei Patienten und gesunden Probanden

Sehr geehrte Untersuchungsteilnehmerin/sehr geehrter Untersuchungsteilnehmer,

Sie haben sich dankenswerterweise bereit erklärt, an einer Studie teilzunehmen, bei der Kurzzeitgedächtnisfunktionen bei Patienten und Kontrollprobanden untersucht werden. Diese Studie soll Auskunft darüber geben, wie bestimmte Symptome von Erkrankungen des Gehirns mit Veränderungen von Kurzzeitgedächtnisleistungen zusammenhängen. Wir erhoffen uns wichtige Informationen darüber, welche Gehirnregionen bei bestimmten Erkrankungen betroffen sind. Dadurch könnten in Zukunft bessere Methoden zur Diagnostik und Therapie entwickelt werden.

Im Verlauf der Untersuchung werden Sie am Computerbildschirm verschiedene Gedächtnisaufgaben durchführen, die Ihnen noch genauer erklärt werden. Diese Untersuchung ist völlig schmerzlos und nicht belastend.

Die Bearbeitung der Aufgaben selbst dauert ungefähr eine Stunde, während der Sie mehrere Pausen bekommen werden, um sich auszuruhen.

Freiwilligkeit

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre weitere Behandlung.

Vertraulichkeit/Datenschutz

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieser Untersuchung betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Datum

Name des aufklärenden Untersuchers

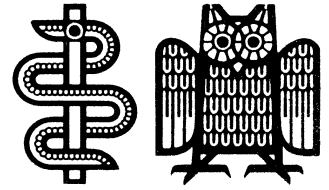
UNIVERSITÄTSKLINIKEN DES SAARLANDES

Nervenklinik und Poliklinik
Psychiatrie und Psychotherapie

66421 Homburg/Saar

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. P. Falkai



EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Studie zu Kurzzeitgedächtnisfunktionen bei Patienten und gesunden Probanden

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat mir Herr/Frau ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Von der Information für Studienteilnehmer habe ich ein Exemplar erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....
(Name des Probanden)

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift des Probanden)

Mit der edv-mäßigen Verarbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes erhobenen Daten bin ich einverstanden.

.....
Ort, Datum

.....
(Unterschrift des Probanden)

CGI (Clinical Global Impression Scale)

PID:

Studie:

Untersuchungsdatum:

(Fragen 2 u. 3 müssen bei Erstbewertungen ausgeklammert werden, indem man 0 (nicht beurteilbar) ankreuzt)

1. Schweregrad der Krankheit

Ziehen Sie Ihren gesamten Erfahrungsschatz an dieser Art von Kranken in Betracht, und geben Sie an, wie hoch Sie den jetzigen Grad der seelischen Erkrankung des Patienten einschätzen.

- 0 Nicht beurteilbar.
- 1 Patient ist überhaupt nicht krank.
- 2 Patient ist ein Grenzfall psychiatrischer Erkrankung.
- 3 Patient ist nur leicht krank.
- 4 Patient ist mäßig krank.
- 5 Patient ist deutlich krank.
- 6 Patient ist schwer krank.
- 7 Patient gehört zu den extrem schwer Kranken.

2. Gesamtbeurteilung der Zustandsänderung

Beurteilen Sie dabei die Zustandsänderung insgesamt, also nicht nur das Ergebnis der Medikamentenbehandlung. Bitte vergleichen Sie den jetzigen Zustand des Patienten mit dem zu Beginn der Studie, und geben Sie an, inwieweit sich das Krankheitsbild des Patienten geändert hat.

- 0 Nicht beurteilbar.
- 1 Zustand ist sehr viel besser.
- 2 Zustand ist viel besser.
- 3 Zustand ist nur wenig besser.
- 4 Zustand ist unverändert.
- 5 Zustand ist etwas schlechter.
- 6 Zustand ist viel schlechter.
- 7 Zustand ist sehr viel schlechter.

3. Wirksamkeitsindex

Beurteilen Sie das Verhältnis von therapeutischem Effekt und auftretenden Nebenwirkungen.

3.1. Therapeutische Wirksamkeit (gewünschte Arzneiwirkungen)

- 0 Nicht beurteilbar.
- 1 Sehr gut - Umfassende Besserung. Vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome.
- 2 Mäßig - Deutliche Besserung. Teilweise Remission der Symptome.
- 3 Gering - Leichte Besserung. Eine weitere Behandlung des Patienten ist dennoch nötig.
- 4 Zustand ist unverändert oder verschlechtert.

3.2. Unerwünschte Wirkungen (Therapierisiken)

- 0 Nicht beurteilbar.
- 1 Keine.
- 2 Beeinträchtigung des Patienten nicht wesentlich.
- 3 Beeinträchtigung des Patienten wesentlich.
- 4 Überwiegen die therapeutische Wirksamkeit.

BECK DEPRESSIONS INVENTAR (BDI):	Text	Skalen wert
A: Stimmung	Ich bin nicht traurig.	0
	Ich bin traurig.	1
	Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.	2
	Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.	3
B: Pessimismus	Ich sehr nicht besonders mutlos in die Zukunft.	0
	Ich sehe mutlos in die Zukunft.	1
	Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.	2
	Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.	3
C: Gefühl des Versagens	Ich fühle mich nicht als Versager.	0
	Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als im Durchschnitt.	1
	Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.	2
	Ich habe das Gefühl als Mensch ein völliger Versager zu sein.	3
D: Mangel an Befriedigung	Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.	0
	Ich kann die Dinge nicht mehr so genauso genießen wie früher.	1
	Ich kann aus nichts mehr eine richtige Befriedigung ziehen.	2
	Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.	3
E: Schuldgefühle	Ich habe keine Schuldgefühle.	0
	Ich habe häufig Schuldgefühle.	1
	Ich habe fast immer Schuldgefühle.	2
	Ich habe immer Schuldgefühle.	3
F: Gefühl der Bestrafung	Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.	0
	Ich habe das Gefühl, vielleicht gestraft zu sein.	1
	Ich erwarte, bestraft zu werden.	2
	Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.	3
G: Selbsthass	Ich bin nicht von mir enttäuscht.	0
	Ich bin von mir enttäuscht.	1
	Ich finde mich fürchterlich.	2
	Ich hasse mich.	3
H: Selbstvorwürfe	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als andere.	0
	Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.	1
	Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.	2
	Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.	3
I: Selbstbestrafungs- wünsche	Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.	0
	Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.	1
	Ich möchte mich am liebsten umbringen.	2
	Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.	3
J: Weinen	Ich weine nicht öfter als früher.	0
	Ich weine jetzt mehr als früher.	1
	Ich weine jetzt die ganze Zeit.	2
	Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.	3
K: Reizbarkeit	Ich bin nicht reizbarer als sonst.	0
	Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.	1
	Ich fühle mich dauernd gereizt.	2
	Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.	3
L: Sozialer Rückzug	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.	0
	Ich interessieren mich jetzt weniger für Menschen als früher.	1
	Ich habe das Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.	2
	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.	3
M: Unentschlossenheit	Ich bin so entschlußfreudig wie immer.	0
	Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter auf als früher.	1
	Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.	2
	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.	3

N: Körperbild	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.	0
	Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.	1
	Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.	2
	Ich finde mich häßlich.	3
O: Arbeitshemmung	Ich kann so gut arbeiten wie früher.	0
	Ich muß mir jetzt einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.	1
	Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	2
	Ich bin unfähig zu arbeiten.	3
P: Schlafstörung	Ich schlafe so gut wie sonst.	0
	Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.	1
	Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.	2
	Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.	3
Q: Ermüdbarkeit	Ich ermüde nicht früher als sonst.	0
	Ich ermüde früher als sonst.	1
	Fast alles ermüdet mich.	2
	Ich bin zu müde, um etwas zu tun.	3
R: Appetitverlust	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.	0
	Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.	1
	Mein Appetit hat stark nachgelassen.	2
	Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.	3
S: Gewichtsverlust	Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.	0
	Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.	1
	Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.	2
	Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.	3
	Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen	JA / NEIN
T: Körperbezogenheit	Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.	0
	Ich mache Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.	1
	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.	2
	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.	3
U: Libidoverlust	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.	0
	Ich interessiere mich weniger für Sex als früher	1
	Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.	2
	Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.	3

MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale)

Anleitung

Die Bewertung sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von mehr allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierten Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades zu erreichen. Der Untersucher muss sich entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung der Stufen 0,2,4,6 übereinstimmt oder dazwischen liegt (1,3, 5). Depressive Patienten, die nicht nach den folgenden 10 Items beurteilt werden können, sind extrem selten!

Wenn vom Patienten selbst keine genauen Antworten zu erhalten sind, sollte sich die Beurteilung auf alle relevanten Anhaltspunkte und Informationen aus anderen Quellen in Übereinstimmung mit der üblichen klinischen Erfahrung stützen.

1. Sichtbare Traurigkeit

Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung.

- | | |
|---|--|
| 0 | Keine Traurigkeit. |
| 1 | |
| 2 | Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern. |
| 3 | |
| 4 | Wirkt die meiste Zeit über traurig und unglücklich. |
| 5 | |
| 6 | Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit. |

2. Berichtete Traurigkeit

Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit.. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.

- | | |
|---|---|
| 0 | Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen. |
| 1 | |
| 2 | Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzuheitern. |
| 3 | |
| 4 | Intensives Gefühl der Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit. Die Stimmung ist jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar. |
| 5 | |
| 6 | Andauernde oder unveränderliche Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit. |

3. Innere Spannung

Beinhaltet sowohl ein schwer definierbares Gefühl von Missbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und dem Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.

- | | |
|---|---|
| 0 | Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung. |
| 1 | |
| 2 | Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit. |
| 3 | |
| 4 | Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht. |
| 5 | |
| 6 | Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik. |

4. Schlaflosigkeit

Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten.

- | | |
|---|--|
| 0 | Schläft wie gewöhnlich. |
| 1 | |
| 2 | Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer. |
| 3 | |
| 4 | Schlaf mindestens zwei Stunden verkürzt oder unterbrochen. |
| 5 | |
| 6 | Weniger als 2-3 Stunden Schlaf. |

5. Appetitverlust

Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder den zum Essen benötigten Zwang.

- | | |
|---|---|
| 0 | Normaler oder verstärkter Appetit. |
| 1 | |
| 2 | Geringfügige Appetitminderung. |
| 3 | |
| 4 | Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack. |
| 5 | |
| 6 | Nur mit Überredung zum Essen zu bewegen. |

6. Konzentrationsschwierigkeiten

Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.

- 0 Keine Konzentrationsschwierigkeiten.
- 1
- 2 Gelegentliche Schwierigkeiten, die eigenen Gedanken zu sammeln.
- 3
- 4 Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und einen Gedanken festzuhalten.
- 5
- 6 Nicht in der Lage, ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen.

7. Untätigkeit

Beinhaltet Schwierigkeiten, "in Schwung zu kommen" oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.

- 0 Nahezu keine Schwierigkeiten, "in Schwung zu kommen". Keine Trägheit.
- 1 Schwierigkeiten, aktiv zu werden.
- 2
- 3 Schwierigkeiten, einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen,
- 4 Ausführung nur mit Mühe.
- 5 Vollständige Untätigkeit, unfähig, ohne Hilfe etwas zu tun.
- 6

8. Gefühllosigkeit

Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.

- 0 Normales Interesse für Umgebung oder für andere Menschen.
- 1
- 2 Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.
- 3
- 4 Verlust des Interesses für die Umgebung, Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige.
- 5
- 6 Die Erfahrung der Gefühllosigkeit. Unfähig, Ärger, Freude oder Trauer zu empfinden. Vollständiger oder schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde.

9. Pessimistische Gedanken

Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungsideen, Reuegefühle und Verarmungsideoen.

- | | |
|---|--|
| 0 | Keine pessimistischen Gedanken. |
| 1 | |
| 2 | Zeitweise Gedanken, "versagt zu haben", Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen. |
| 3 | |
| 4 | Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungsideoen. Zunehmend pessimistisch in Bezug auf die Zukunft. |
| 5 | |
| 6 | Verarmungswahn, Reuegefühl nicht wiedergutzumachender Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind. |

10. Selbstmordgedanken

Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen.

- | | |
|---|--|
| 0 | Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen. |
| 1 | |
| 2 | Lebensmüde. Nur zeitweise Selbstmordgedanken. |
| 3 | |
| 4 | Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten. |
| 5 | |
| 6 | Deutliche Selbstmordpläne und -absichten, falls sich eine Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord. |

Gesamtwert: ____

PID:

GEBURTSDATUM:

BERUFSTÄTIGKEIT:

Vor Ihnen liegt eine Liste mit Tätigkeiten. Bitte geben Sie an, welche Hand Sie für diese Tätigkeit bevorzugen, indem Sie ein Kreuz (x) in die entsprechende Spalte machen. Wenn Sie in einem Fall keine Hand bevorzugen, tragen Sie bitte ein Kreuz in beide Spalten ein.

Versuchen Sie bitte, alle Fragen zu beantworten. Lassen Sie nur dann eine Lücke, wenn Sie mit einer Aufgabe überhaupt keine Erfahrung haben.

	links	rechts
1. schreiben		
2. zeichnen		
3. werfen		
4. schneiden		
5. Zahnbürste		
6. Messer (ohne Gabel)		
7. Löffel		
8. Besen (obere Hand)		
9. Streichholz anzünden (Streichholz)		
10. Schachtel aufmachen (Deckel)		
11. Welchen Fuß bevorzugen Sie zum Kicken?		
12. Welches Auge bevorzugen Sie, wenn sie photographieren?		

13. Besitzen Sie linkshändige Angehörige und in welchem Verwandtschaftsgrad?

Individuelle Untersuchungsreihenfolge und Zuordnung von Programmversionen zu den Aufgaben

Aufgabenreihenfolge*	Verbal		Räumlich		Patienten-ID
	<u>reh</u>	<u>sup</u>	<u>reh</u>	<u>sup</u>	
1234	A	B	C	D	_____
2341	A	B	C	D	_____
3142	B	A	D	C	_____
4321	B	A	C	D	_____
1432	B	A	D	C	_____
2413	A	B	D	C	_____
4123	A	B	D	C	_____
3214	A	B	D	C	_____
1243	B	A	D	C	_____
2314	B	A	D	C	_____
3421	B	A	D	C	_____
4132	B	A	C	D	_____
1324	A	B	D	C	_____
2143	B	A	C	D	_____
3412	A	B	C	D	_____
4312	A	B	D	C	_____
2134	A	B	D	C	_____
4231	B	A	D	C	_____
1342	B	A	C	D	_____
2431	B	A	C	D	_____
3124	A	B	C	D	_____
4213	A	B	C	D	_____
3241	B	A	C	D	_____
1423	A	B	C	D	_____

*1 = verbal nicht supprimiert (Rehearsal)

*2 = verbal supprimiert

*3 = räumlich nicht supprimiert („Rehearsal“)

*4 = räumlich supprimiert